Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Hirsch

HYPERPLASIE DES ENDOMETRIUMS UND KARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Esther Angelika Pflaum
aus Konstanz

1984

UNIV. LIBRARY

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Hirsch

HYPERPLASIE DES ENDOMETRIUMS UND KARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Esther Angelika Pflaum
aus Konstanz

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Bachmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Schrage

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

meinen lieben Eltern

G L I E D E R U N G

		Seiten:
1. Einleitung		1
1.1.	Inzidenz des Endometriumkarzinoms	1
1.2.	Historisches zur Hyperplasie	2
1.3.	Die Hyperplasie des Endometriums	4
1.3.1.	Die glandulär-zystische Hyperplasie	5
1.3.2.	Die adenomatöse Hyperplasie	9
1.4.	Endometrielle Polypen	17
2. Methoden		19
2.1.	Angehen der Fragestellung	19
2.2.	Histologie im Randendometrium	21
2.2.1.	Vorbestrahlte Op-Präparate	22
2.3.	Endometrielle Polypen	23
2.4.	Curettagen in der Anamnese	23
3. Ergebnisse		24
3.1.	Begleithistologie beim Endometriumkarzinom	24
3.1.1.	Randendometrium	24
3.1.2.	Endometrielle Polypen	30
3.2.	Vorgeschichte	36
3.2.1.	Histologie	36
3.2.2.	Kasuistik der Curettagen in der Anamnese	39
4. Diskussion		43
4.1.	Untersuchungsbefunde vom Endometrium beim Endometriumkarzinom	43
4.1.1.	Häufigkeit von tumorfreiem Randendometrium	43

4.1.2. Histologie des Randendometriums: Literaturvergleich 44
4.1.3. Histologie des Randendometriums: Diskussion der Ergebnisse 49
4.1.4. Randendometrium in Beziehung zur Entstehung des Endometriumkarzinoms 53
4.2. Hyperplasie in der Anamnese 54
4.2.1. Häufigkeit der Hyperplasie in der Anamnese 55
4.2.2. Verhältnis von glandulär-zystischer Hyperplasie zu adenomatöser Hyperplasie in der Anamese 56
4.2.3. Intervall zwischen Hyperplasie und Karzinom 57
4.2.4. Hyperplasie und Beziehung zur Menopause 61
4.2.5. Hyperplasie und Bestrahlung 63
4.3. Endometrielle Polypen als Begleithistologie 64
4.3.1. Häufigkeit, Literaturvergleich 65
4.3.2. Histologie der Polypen 67
4.3.3. Endometrielle Polypen beim Endometriumkarzinom und Bezug zur Menopause 68
4.3.4. Maligne Entartung endometrieller Polypen 69
4.4. Endometrielle Polypen in der Anamnese 73

5. Zusammenfassung 74

6. Literaturverzeichnis 76

1. Einleitung

1.1. Inzidenz des Korpuskarzinoms

Nachdem die Häufigkeit des Zervixkarzinom erheblich abgenommen hat (MAHBOUBI, EYLER, WYNDER 1982), gewinnt das Endometriumkarzinom mehr an Bedeutung. Für die Vereinigten Staaten wurde - bezogen auf die Jahre 1976 und 1977 - die jährliche Inzidenz des Endometriumkarzinoms mit 27 000 Patientinnen gegenüber 20 000 neu aufgetretenen Zervixkarzinomen angegeben (CANCER STATISTICS 1977). Es ist somit das häufigste Unterleibskarzinom in den Vereinigten Staaten (NAT. CANCER INST. MONOGR. 41). Das gleiche trifft für das Krankengut der Universitätsfrauenklinik Tübingen zu. In den Jahren 1980 bis 1982 wurde bei 181 Patientinnen ein Endometriumkarzinom, aber nur bei 153 Patientinnen ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Das Verhältnis von Endometriumkarzinom zu Zervixkarzinom betrug somit 1,2 : 1 (BACHMANN 1983).

Nicht nur die relative Häufigkeit im Vergleich zu anderen Genitalkarzinomen, sondern auch die absolute Häufigkeit dieser Erkrankung scheint zuzunehmen. So belief sich die tatsächliche Häufigkeit auf das anderthalbfache der vorhergesagten (CANCER STATISTICS 1979). Auch aus anderen Ländern, wie z.B. von KOTTMEIER (1959) aus Schweden und von MASUBUCHI (1975) aus Japan liegen Berichte über die zunehmende Häufigkeit des Korpuskarzinoms vor.

GREENBLATT und STADDARD (1978) sehen verschiedene Faktoren als Ursache für diese Zunahme:

- Bessere medizinische Betreuung.
  Da den Symptomen des Karzinoms heute von Arzt und Patient mehr Beachtung geschenkt wird und Diagnostik und Therapie stärker forciert werden, kommt es häufiger zur Diagnose des Korpuskarzinoms.

- Die Lebenserwartung ist gestiegen, und somit erreichen mehr Frauen das kritische Alter für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms.
- Die Zunahme kann verschiedenen Faktoren, die bei der Ätiologie eine Rolle spielen, wie z.B. der Ernährung oder der vermehrten Anwendung exogener Östrogene, zugeschrieben werden.
- Die Kriterien für die Diagnose werden weiter gefaßt, d.h. atypische Hyperplasie und Carcinoma in situ gehen häufig mit in die Krebsregister als Karzinome ein.

Wie immer dies häufigere Auftreten des Korpuskarzinom zu interpretieren sein mag, so ist es wichtig, um die Inzidenz zu senken, Risikofaktoren und potentielle Vorstufen zu erfassen und die Zusammenhänge zwischen denselben und dem Karzinom zu untersuchen.

Als Vorläufer des Endometriumkarzinoms werden seit Beginn dieses Jahrhunderts die Formen der Hyperplasie des Endometriums diskutiert. Als eine zweite Form potentieller Vorstufen kommen die endometriellen Polypen in Frage. Voraussetzung für beide Veränderungen ist die andauernde Proliferation des Endometriums (SOMMERS 1981).

1.2 Historisches zur Hyperplasie

Vor mehr als hundert Jahren wurde die Hyperplasie des Endometriums beschrieben und unter Namen wie "Endometritis fungosa" oder "Endometritis granularis cystica" erwähnt (SCHOLLENBERGER-BÜHLER 1982). Auch die Bezeichnung "Endometritis chronica hyperplastica" war gebräuchlich (GÖGL und LANG 1957). Das makroskopische Bild des Endometriums - Verdickung der Schleimhaut, rötliche Färbung oder fleckige Durchblutung und oft eine höckerige Oberfläche - führte zu der Bezeichnung "Endometritis hyperplastica polyposa".

Diese alten Benennungen der Hyperplasie zeigen, daß man sie damals für einen entzündlichen Prozeß hielt (GÖGL und LANG 1957).

CULLEN (1900) beschrieb als erster in klassischer Weise die Hyperplasie und wies auf das gemeinsame Auftreten derselben zusammen mit dem Korpuskarzinom hin. Er sah in dieser atypischen endometriellen Veränderung eine frühe Form der Malignität. Die Beziehung zwischen der Hyperplasie und dem Korpuskarzinom war jedoch schon früh umstritten. Die ersten Hinweise auf diese Kontroverse gehen zurück auf GEBHARD (1899) und MAUNU AF HEURLIN (1911), die sich ganz unterschiedlich zum Zusammenhang zwischen "Endometritis granularis" und dem Karzinom des Korpus äußerten.

Als Gegner eines Zusammenhangs verwiesen FLUHMAN und STEPHENSON auf ihre Karzinome, bei denen sie keine gleichzeitige Hyperplasie gefunden hatten. Viele Autoren beschrieben einzelne Beobachtungen, bei denen ein Karzinom in hyperplastischem Endometrium entstanden war (SCHRÖDER 1922, MEYER 1923, TAYLOR 1932, NOVAK und YUI 1936). NOVAK und YUI (1936) fanden sogar eine Häufigkeit der Hyperplasie von 24% im Randenometrium von Karzinompatientinnen; wenn man berücksichtigt, daß nur in einem Teil der Fälle beurteilbares Randenometrium zur Verfügung stand, belief sich der Anteil der mit Hyperplasie assoziierten Formen sogar auf 39%. Wie TELINDE schon 1936 feststellte, beruhten die großen Unterschiede auf unterschiedlichen diagnostischen Kriterien.

TAYLOR (1932) sowie NOVAK und YUI (1936) betonten die Bedeutung der Hyperplasie nach der Menopause im Unterschied zur Hyperplasie in der Geschlechtsreife, die offenbar stets gutartig ist. Diese Autoren beschäftigten sich auch mit der Art des Zusammenhangs von Hyperplasie und Karzinom. Sie schlossen auf eine Prädisposition zum Karzinom durch Hyperöstrogenismus, da als einzige Ursache für die Hyperplasie der anhaltende Östrogeneinfluß bekannt war.

GUSBERG (1947) definierte als erster die adenomatöse Hyperplasie und schrieb ihr maligne Bedeutung zu. NOVAK und RUTLEDGE (1948) grenzten die adenomatöse Hyperplasie klar gegen die glandulär-zystische Hyperplasie ab (nach GUSBERG, KAPLAN 1963). Von HERTIG und SOMMERS (1949) stammt eine ausführliche Beschreibung und Definition der Hyperplasieformen als zystische endometrielle Hyperplasie, adenomatöse Hyperplasie, Anaplasie und Cacinoma in situ.

In den folgenden Jahrzehnten erschienen viele Publikationen über die Formen der Hyperplasie und über ihre Beziehung zum Endometriumkarzinom, und die Diskussion darüber ist bis heute nicht abgeschlossen. Sie wird durch zwei Tatsachen erschwert:

1. Es gibt keine einheitliche internationale histologische Klassifizierung der Hyperplasieformen bis zum Carcinoma in situ und infolgedessen auch keine einheitliche prognostische Bewertung.

2. Die histologische Abgenzung zum invasiven Karzinom ist gelegentlich schwierig (JONES und JONES 1981,

1.3. Die Hyperplasie des Endometriums

Unter "endometrieller Hyperplasie" versteht man ganz allgemein verschiedene Arten proliferativer Aktivität, wie sie im normalen Zyklus nicht auftreten (GORE, HERTIG 1962). Die unterschiedliche Nomenklatur und die verschiedenen Definitionen der Hyperplasieformen in der Literatur erschweren die Diskussion um die Hyperplasieformen erheblich. Sie sollen an dieser Stelle erst näher erläutert werden.

1.3.1 Die Glandulär-zystische Hyperplasie

1.3.1.1. Terminologie

Im älteren deutschen Schrifttum (GOETSCHEL 1965, MÜLLER 1962 nach GOETSCHEL 1965) werden unter "glandulär-zystischer Hyperplasie" offensichtlich alle Hyperplasieformen des Endometriums zusammengefaßt. KRUSCHWITZ (1967) unterscheidet zwischen typischer und atypischer glandulär-zystischer Hyperplasie, die entweder "glandulär, epithelial oder glandulär-epithelial" sein kann, je nachdem, ob es sich um Atypien der Drüsenarchitektur oder des Drüsenepithels handelt. MÜLLER (1962) unterteilt die atypische Form in einfache atypische glandulär-zystische Hyperplasie, adenomatöse Hyperplasie und atypische Form im Sinne eines Carcinoma in situ.

In der neueren deutschen Literatur (DALLENBACH-HELLWEG 1971) wird in Übereinstimmung mit der angloamerikanischen Literatur unter "glandulär-zystischer Hyperplasie" die früher als "einfache" oder "typische" glandulär-zystisch bezeichnete Form verstanden. Synonym für die heutige glandulär-zystische Hyperplasie werden auch Bezeichnungen wie endometrielle Hyperplasie, einfache Hyperplasie und zystische Hyperplasie gebraucht (THOM, STUDD 1980). Der häufig gebrauchte Begriff "Schweizer-Käse-Hyperplasie" ist eine anschauliche morphologische Beschreibung, die auf NOVAK und MARTZLOFF (1924) zurückgeht. Diese Schweizer-Käse-Hyperplasie wurde in der früheren Literatur gelegentlich mit der zystischen Atrophie verwechselt.

1.3.1.2. Ätiologie

Entscheidender pathogenetischer Faktor für die Entstehung der glandulär-zystischen Hyperplasie ist der langanhaltende Östrogeneinfluß ohne bremsende Progesteronwirkung (FRICK 1978). Die möglichen Ursachen dafür werden später noch er-

läutert. Häufigste Ursache sind zweifellos anovulatorische Zyklen (FOX, BUCKLEY 1982 a). Nach ungefähr sechs aufeinanderfolgenden anovulatorischen Zyklen tritt das Bild der glandulär-zystischen Hyperplasie auf (SOMMERS 1981). Die Gabe von Progesteron oder Auslösung einer Ovulation führt zur vollständigen Rückbildung der glandulär-zystischen Hyperplasie(FOX und BUCKLEY 1982a).Für die Hyperplasie in der Menopause wird zum einen ein dauernder Östrogenstimulus, zum anderen eine erhöhte Reaktionsbereitschaft des Endometriums auf Östrogene verantwortlich gemacht (GOETSCHEL 1965).

Da als wichtigster pathogenetischer Faktor für die endometrielle Hyperplasie die ungebremste Östrogenwirkung bekannt ist, wird die gehäufte Koinzidenz von Hyperplasie und Karzinom des Endometriums auch über den Hyperöstrogenismus erklärt. Wenn auch die genaue Bedeutung der Östrogene bei der Entstehung des Endometriumkarzinoms nicht eindeutig geklärt ist, so sind sich doch die meisten Autoren darin einig, daß exzessive und nicht durch Gestagene gebremste Östrogenwirkung in Abhängigkeit von der Dauer derselben eine in ihrer Bedeutung unterschiedlich bewertete Rolle bei der Karzinomentstehung spielt (SCULLY 1982). Grundsätzlich können diese Östrogene exogenen oder endogenen Ursprungs sein. Auf die exogen zugeführten Östrogene, die in ihrer Bedeutung für die Karzinogenese des Endometriumkarzinoms in der Literatur ganz unterschiedlich beurteilt werden, soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Im folgenden werden kurz einige Faktoren dargestellt, die für einen unphysiologischen endogenen Östrogenstimulus verantwortlich sein können. Eine langdauernde Östrogeneinwirkung kann durch eine verlängerte Lebensphase der Geschlechtsreife zustande kommen, d.h. bei früher Menarche und bei später Menopause (KEPP und STAEMMLER 1982).
Die Modifizierung des Östrogeneffekts durch Gestagene entfällt bei fehlender Corpus-luteum-Bildung in der reproduktiven Phase, z.B. bei anovulatorischen Zyklen. Solche mono-

phasischen Zyklen treten häufig in der Pubertät und im Klimakterium auf (KEPP und STAEMMLER 1982). Anovulationen in der Geschlechtsreife können hypothlamisch-hypophysär bedingt sein oder auch auf einer ovariellen Dysgenesis beruhen(GUSBERG 1975). Östrogene, die unabhängig vom Zyklus gebildet werden, können über die Blockierung des Hypothalamus ovulationshemmend wirken (SITTERI 1969), und damit fällt die bremsende Wirkung der Gestagene ebenfalls weg. Eine exzessive Östrogenproduktion im Ovar findet man bei hormonaktiven Tumoren des Ovars, wie zum Beispiel beim Granulosa- oder beim Theakazelltumor.
Östrogene können aber auch außerhalb der Ovarien gebildet werden. SCHINDLER, EBERT und FRIEDERICH wiesen 1972 einen Biosyntheseweg der Umwandlung von Androstendion in Östron im subkutanen Fettgewebe der Frau nach. Während die Östrogenproduktion im normalen Zyklus auf diesem Weg sehr gering ist, werden in der Menopause alle Östrogene auf diesem Weg synthetisiert (SCHINDLER 1973, MACDONALD, GRODIN und SITTERI 1969).

Androstendion als eine Vorstufe der Östrogene wird nicht nur in der Nebennierenrinde, sondern auch im Stroma des Ovars gebildet. Beim Syndrom der polyzystischen Ovarien und bei androgenbildenden Ovarialtumoren, z.B. das Arrhenoblastom, führt deshalb die Sekretion von Androgenen zu einer erhöhten Östrogenproduktion (MACDONALD, GRODIN und SITTERI 1969; WOOD und BORONOW 1976). In der Menopause kann eine vermehrte Androstendionproduktion auf eine Stromahyperplasie des Ovars zurückzuführen sein (SCHINDLER und GLÄSER 1974).

Über die Konversionsrate von Androgenen zu Östrogenen gibt es verschiedene Untersuchungen. LONCOPE (1971) fand eine auf das Doppelte erhöhte Konversionsrate von Androstendion zu Östron bei Frauen in der Postmenopause im Vergleich u menstruierenden Frauen. MACDONALD und Mitarb. (1978) fanden bei postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation zwischen Körpergewicht und Konversionsrate von Androstendion zu Östron. Das bedeutet, daß Adipositas auch Hyperöstrogenis-

mus verursachen kann. Bei Patientinnen mit Hyperthyreose und bei solchen mit Lebererkrankungen wurde ebenfalls eine erhöhte Konversionsrate gefunden (GORDON, OLIVO, RAFII und SOUTHREN 1975 und SOUTHREN, OLIVO, GORDON, VITTEK, BRENER und RAFII 1974). Der Hyperöstrogenismus bei Lebererkrankungen wird andererseits auf den gestörten Abbau der Östrogene in der Leber zurückgeführt (HELD 1973).

1.3.1.3. Histologie

Durch die Östrogenstimulation kommt es am Endometrium aufgrund vermehrter mitotischer Aktivität zur Proliferation des Drüsenepithels und zur Volumenzunahme des Stromas. Das Endometrium wird dicker und kann polypoide Herde enthalten (FOX und BUCKLEY 1982 b). Die normale Dreischichtung des Endometriums ist nicht mehr erkennbar (DALLENBACH-HELLWEG 1971).

Typisches Merkmal für die voll ausgeprägte glandulär-zystische Hyperplasie ist das Schweizer-Käse-Muster, Drüsen verschiedener Größe mit zystischer Dilatation (SCULLY 1982). Diese dilatierten, runden Drüsen sind das Kriterium für die glandulär-zystische Hyperplasie (SOMMERS 1981). Ihre Entstehung wird erklärt durch das Ephitelwachstum bei verstärkter Proliferation (DALLENBACH-HELLWEG 1971). Andere Autoren (WELCH und SCULLY 1977, HENDRICKSON und KEMPSON 1980, SCULLY 1982) erklären die Entstehung aufgrund der Proliferation des Stromas, durch die die Drüsenhälse komprimiert werden. Das hyperplastische Stroma, das reichlich Spindelzellen und plumpe Gitterfasern enthält, (DALLENBACH-HELLWEG 1971) ist auch verantwortlich dafür, daß bei der glandulär-zystischen Hyperplasie keine dichte Anhäufung und Zusammendrängung von Drüsen zu finden ist, wie sie typischerweise bei anderen Formen der Hyperplasie auftritt (WELCH und SCULLY 1977). Die Drüsen sind ausgekleidet von flachen bis hochzylindrischen und mehrreihigen Epithelien (WELCH und SCULLY 1977).

Die mitotische Aktivität in Stroma und Epithel kann unterschiedlich ausgesprägt sein, aber es kommen keine atypischen Mitosen vor (CHRISTOPHERSON und GRAY 1981). KAISER und SCHNEIDER (1967) unterscheiden eine ruhende glandulär-zystische Hyperplasie mit weniger als 3 Mitosen / 50 Gesichtsfelder von einer aktiven glandulär-zystischen Hyperplasie mit mehr als 3 Mitosen / 50 Gesichtsfelder. Die Anzahl der Mitosen im proliferativen Endometrium geben diese Autoren mit mehr als 2 Mitosen / 50 Gesichtsfelder an (bei Ölimmersion 100/130; OK : GF 10).

Zusammenfassend kann man die glandulär-zystische Hyperplasie bezeichnen als östrogenbedingte Proliferation der Drüsenepithelien und des Stromas. Sie zeichnet sich aus durch unterschiedliche Größe der Drüsenlumina. Die Proliferation von Stroma und Epithel unterscheidet sie von der zystischen Atrophie mit atrophischem Epithel und atrophischem Stroma (CHRISTOPHERSON und GRAY 1981).

1.3.2. Adenomatöse Hyperplasie

1.3.2.1. Nomenklatur

Für die komplexeren Hyperplasieformen gibt es eine verwirrende Vielfalt von Begriffen und Definitionen. Sie werden bezeichnet als adenomatöse Hyperplasie, atypische Hyperplasie, Carcinoma in situ oder benannt mit Kombinationen aus diesen Begriffen. Die wichtigsten Definitionen sollen hier kurz dargestellt werden.

Die Bezeichnung "adenomatöse Hyperplasie" finden wir zum ersten Mal bei GUSBERG (1947). Er faßt darunter alle Hyperplasieformen zusammen, die fortgeschrittener als die glandulär-zystische Hyperplasie waren, und unterteilte sie in leichte, mäßige und schwere Formen bzw. Typ 1, 2 und 3 (GUSBERG und

KAPLAN 1963, GUSBERG, CHEN und COHEN 1974). Unter leichter und mäßiger adenomatöser Hyperplasie verstand er Veränderungen der endometriellen Architektur. Die zellulären Atypien gehörten zur schweren Form der adenomatösen Hyperplasie.

HERTIG und SOMMERS (1949) faßten den Begriff der "adenomatösen Hyperplasie" viel enger, nämlich lediglich als Veränderung der Drüsenstruktur und des Drüsenmusters ohne zelluläre Atypien. Letztere bezeichneten sie als "Anaplasie". GUSBERGs "adenomatöse Hyperplasie Typ 3" war in ihrer Nomenklatur bereits ein Carcinoma in situ.

Häufig wird in der Literatur auch die Unterscheidung zwischen adenomatöser und atypischer Hyperplasie oder atypischer adenomatöser Hyperplasie getroffen (SOMMERS 1981, THOMM und STUDD 1980, GOMPEL 1977). Unter der ersteren werden dabei Abnormalitäten des Drüsenmusters und der Drüsenstruktur verstanden. Die "atypische Hyperplasie" wird für Formen mit zellulären Atypien gebraucht, die fast immer zusammen mit Veränderungen der Drüsenarchitektur zu finden sind. Das kommt in der Bezeichnung "atypische adenomatöse Hyperplasie" zum Asudruck.

Eine weitere Gruppe von Autoren unterscheidet zwischen der glandulär-zystischen Hyperplasie bzw. einfacher Hyperplasie und atypischer Hyperplasie (CAMPBELL und BARTER 1969, WELCH und SCULLY 1977, FOX und BUCKLEY 1982 a) und gebraucht diesen Begriff synonym zur "adenomatösen Hyperplasie" von GUSBERG (1947). In der neuesten Literatur wird diese Einteilung erweitert durch die Unterscheidung von Atypie der zellulären Strukturen und Atypie der Drüsenarchitektur (WELCH und SCULLY 1977, FOX und BUCKLEY 1982 a), die wiederum in unterschiedliche Ausprägungsgrade unterteilt werden können. (siehe Abb. 1).

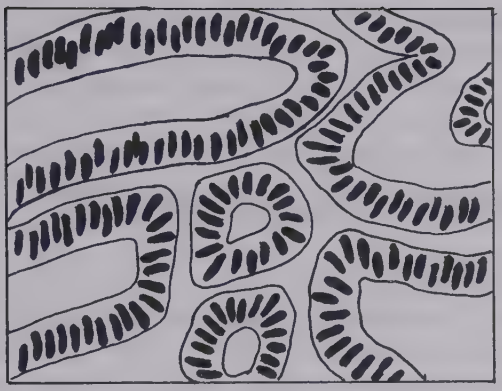

Abb. 1 a: Schemazeichnung einer Hyperplasie mit Atypien der Drüsenarchitektur

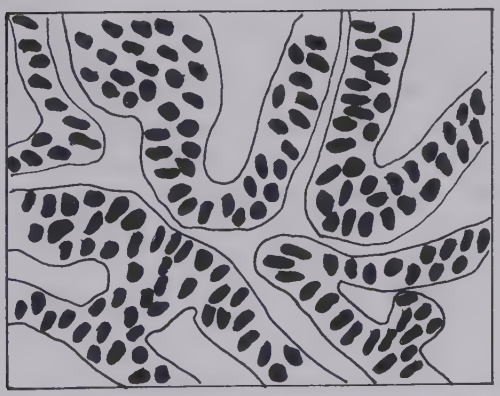

Abb. 1 b: Schemazeichnung einer Hyperplasie mit Atypien der Drüsenarchitektur und der zellulären Strukturen

Tabelle 1 gibt eine vereinfachte Übersicht über die verschiedenen Nomenklaturen:

Tab. 1: Nomenklatur der Hyperplasieformen

GUSBERG (1947)	HERTIG (1949) a.SOMMERS	VELLIOS (1974	WELCH, SCULLY (1977) FOX, BUCKLEY (1982a)
adenomatöse Hyperplasie:			
leichte	adenomatöse H.	adenomatöse H.	
mäßige Form			atypische H.
schwere	Anaplasie	atypische H.	zellulär oder architektonisch
	Carcinoma in situ		

In der UKF Tübingen ist folgende Nomenklatur für die komplexeren Hyperplasieformen des Endometriums üblich: Mit "adenomatöser Hyperplasie" werden die Hyperplasien bezeichnet, die Atypien der Drüsenarchitektur aufweisen. Da zelluläre Atypien meist zusätzlich und fast nie isoliert auftreten, werden solche kombinierten Formen als "adenomatöse Hyperplasie mit epithelialen Atypien" oder als "adenomatöse Hyperplasie mit zellulären Atypien" bezeichnet.

Die Unterscheidung zwischen Hyperplasie und Karzinom erfolgt zumeinen aufgrund fehlender oder vorhandener Stromainvasion, zum anderen aufgrund des Ausprägungsgrades der epithelialen Atypien. So werden Veränderungen mit schweren zellulären Veränderungen, die bei anderen Autoren z.T. noch unter "Ca in situ" oder unter "schwere Form der atypischen Hyperplasie laufen, bereits unter die Karzinome gerechnet.

1.3.2.2. Ätiologie

Für die Entsteh ung der komplexeren Hyperplasieformen aus der glandulär-zystischen Hyperplasie wird die ungehemmt weiterbestehende Östrogenwirkung verantwortlich gemacht (UICC Tech. Rep. Ser. 1978). Die Veränderungen können bis zum Carcinoma in situ gehen. Die Ursache dieser unterschiedlichen Reaktionsweise des Endometriums auf Östrogene ist nicht bekannt (KISTNER 1982).

1.3.2.3. Histologie

Die Veränderungen in Drüsenbau und -muster kann man kurz zusammenfassen als "adenomatöse Wucherung mit Neubildung von Drüsen" (DALLENBACH-HELLWEG 1971). Morphologisch zeigt sich das in folgenden Veränderungen:

Die Anzahl der Drüsen nimmt zu, während das dazwischenliegende Stroma meist beträchtlich abnimmt (CAMPBELL und BARTER 1969). Die Drüsen erscheinen in Größe, Form und Bau unregel-

mäßig (CAMPBELL und BARTER 1969). Typisch ist das Aussprossen kleinerer Drüsen aus größeren Drüsen, was auch als "Finger-am-Handschuh-Muster" in Erscheinung tritt (WELCH und SCULLY 1977). Wenn diese kleinen Drüsen sich von der ursprünglichen abtrennen, entsteht ein mikrofollikuläres Bild, d.h. man sieht kleine Gruppen von dichtgepackten Drüsen mit kleinen Lumina (HERTIG und SOMMERS 1949). Außerdem können sich auch intraglanduläre Proliferationen in Form von ins Lumen hineinragenden Papillen mit bindegewebigem Kern ausbilden (SCULLY 1982). Schwerere Formen der intraglandulären Proliferation äußern sich in Knospenbildung ins Lumen hinein und in Brückenbildung innerhalb der Drüsen bis hin zur vollständigen Obliteration des Lumens durch Drüsenepithel (WELCH und SCULLY 1977).

Die zweite Gruppe von Veränderungen besteht aus zellulären Atypien. Sie beinhalten Kernveränderungen im Sinne von Größen- und Formunterschieden der Kerne, Tendenz zur Abrundung, Hyperchromasie und prominente Nukleoli sowie den Verlust der Kernausrichtung innerhalb des Drüsenepithelverbandes (CAMPBELL und SARTER 1969, WELCH und SCULLY 1977). Das Zytoplasma nimmt in Relation zur Kerngröße relativ an Volumen zu (CAMPBELL und BARTER 1969). Es färbt sich unter Umständen mehr eosinophil oder lila an (MÜHLNICKEL 1980). Hinzu kommt eine Schichtung der Epithelzellen (CAMPBELL und BARTER 1969). Diese zytologischen Veränderungen können selten isoliert auftreten. In der Mehrzahl der Fälle findet man sie gemeinsam mit Abnormalitäten der Drüsenarchitektur (SOMMERS 1981).

1.3.2.4. Der Begriff des "Carcinoma in situ"

Für das Carcinoma in situ gibt es verschiedene Definitionen. HERTIG, SOMMERS und BENGLOFF (1949), die diesen Begriff als erste-bezogen auf das Endometrium-anwandten, definierten das Carcinoma in situ als eine bestimmte schwere Form der Hyper-

plasie, die sich vom umgebenden Endometrium scharf abgrenzt. Sie beschrieben bestimmte zytologische Kriterien bei fehlender Stromainvasion. Ob diese Hyperplasieform allerdings ein maligneres Potential als andere atypische Hyperplasieformen besitzt, ist nicht nachgewiesen (CHRISTOPHERSON und GRAY 1981).

Die oben beschriebene Veränderung wird von GUSBERG (1976) unter die adenomatöse Hyperplasie eingereiht. Er versteht unter Carcinoma in situ sehr selten vorkommende fokale Veränderungen, bei denen ein Drüsenhaufen zelluläre Atypien und unbegrenzte Proliferation zeigt, d.h. es handelt sich um eine fokale maligne Veränderung, die früher als Adenoma malignum bezeichnet wurde.

BUEHL, VELLIOS, CARTER und HUBER (1964) definierten das Carcinoma in situ ähnlich, nämlich als fokal begrenztes, gut ausdifferenziertes Adenokarzinom (grade 1), das sich von diesem durch fehlende Stromainvasion und geringe Ausdehnung unterscheidet. Das Ausmaß der Ausdehnung quantifizierten WELCH und SCULLY (1977), indem sie nur von Carcinoma in situ sprechen, wenn nicht mehr als fünf oder sechs Drüsen von den zytologischen Veränderungen eines Karzinoms betroffen sind.

Häufig werden zum Carcinoma in situ auch noch die Formen des Adenokarzinoms gerechnet, die keine Invasion ins Myometrium zeigen (FOX und BUCKLEY, 1982 a). Daraus wird schon ersichtlich, daß auch die Trennungslinie zwischen Hyperplasie oder Carcinoma in situ und invasivem Karzinom unterschiedlich gezogen wird.

1.3.2.5. Abgenzung zum invasiven Karzinom

Während auf der einen Seite erst die Infiltration ins Myometrium als sicheres Kriterium für ein Karzinom genommen wird (FOX und BUCKLEY 1982 a), gehen andererseits schwere Ver-

änderungen hyperplastischer Art in die Krebsregister oft als Karzinome ein (CREASMAN und WEED 1981).

Meist wird als ein wesentliches Kriterium zur Unterscheidung zwischen atypischer Hyperplasie oder Carcinoma in situ und invasivem Karzinom die Invasion ins Stroma angegeben (HERTIG, SOMMERS und BENGLOFF 1949, GORE und HERTIG 1962 und 1966). KURMAN und NORRIS (1982) definierten diese Invasion ins Stroma anhand einiger z.T. quantitativer Kriterien genauer. HENDRICKSON und KEMPSON (198C)trennen das Karzinom von atypischer Hyperplasie nicht primär durch das Kriterium des invasiven Wachstums, sondern sie fordern bestimmte Malignitätskriterien der Zellen und Zellverbände innerhalb des Drüsenepithels zur Diagnose "invasives Karzinom".

1.4 Endometrielle Polypen

In Analogie zur Bedeutung der Polypen anderer Organe bezüglich der Karzinomentstehung liegt es nahe, auch bei endometriellen Polypen an die Möglichkeit maligner Veränderungen zu denken.

1.4.1. Definition

Unter "Polyp" im weiteren Sinne versteht man eine gestielte Geschwulst (JONES und JONES 1981), die in ihrer Größe sehr variieren kann. Manche Polypen sind makroskopisch zu erkennen, andere wiederum nur mikroskopisch.

Histologisch verbergen sich hinter dem makroskopsich als "Polyp" imponierenden Gebilde eine Vielzahl von verschiedenen Geweben: Myome, Karzinome, Sarkome oder zurückgebliebenes Plazentagewebe (JONES und JONES 1981).

"Polypen" im engeren Sinne dagegen sind "gestielte Geschwülste, die aus Schleimhaut aufgebaut sind" (PSCHYREMBEL 1972); das bedeutet für den Uterus: endometrielle Polypen. Diese Polypen wurden von verschiedenen Autoren als Veränderungen mit erhöhtem Entartungsrisiko angesehen.

1.4.2. Histologie und Pathogenese

Typisch für den endometriellen Polypen ist ein fibrotisches Stroma und dickwandige Gefäße im Kern (GOMPEL 1977). Je nach der Art des Endometriums im Polypen wird er als funktioneller oder nichtfunktioneller Polyp bezeichnet (JONES und JONES 1981). In ersterem unterliegt das Endometrium des Polypen zyklischen Veränderungen, d.h. das Epithel spricht sowohl auf Östrogene als auch auf Gestagene an (JONES und JONES 1981). Diese Art der Polypen ist wesentlich seltener als die nicht - funktionellen Polypen, die auch als

"unreife" im Gegensatz zu den reifen Polypen bezeichnet werden (GOMPEL 1977). Sie unterliegen nur östrogenbedingten Veränderungen und zeigen keine Gestagenwirkung, so daß sie das Bild eines proliferativen Endometriums bieten (GOMPEL 1977). Da die Basalis des Endometriums ebenfalls nur auf Östrogene anspricht, faßt man die unreifen Polypen pathogenetisch am ehesten als Hyperplasie des basalen Endometriums auf, die meist nicht auf Gestagene anspricht, deshalb auch während der Menstruation nicht abgestoßen wird, sondern weiter proliferiert und allmählich einen Stiel entwickelt (COVE 1981). Diese Theorie wurde erstmals von SCHRÖDER (1954) dargelegt.

Solche unreifen Polypen zeigen dann häufig das typische "Schweizer-Käse-Muster" einer glandulär-zystischen Hyperplasie, während das restliche Endometrium normalen zyklischen Veränderungen unterliegt (JONES und JONES 1981). Auch fortgeschrittenere Formen der Hyperplasie bis hin zum Karzinom werden in Polypen gefunden (COVE 1981). Nicht selten sieht man in Polypen atrophisches, bzw. zystisch atrophisches Endometrium (COVE 1981).

1.4.3. Symptome

Kleine Polypen bleiben oft symptomlos; größere Polypen dagegen führen häufig zu Blutungen (JONES und JONES 1981). Ursache dafür sind sekundäre Veränderungen wie Ulzerationen, Infarzierung oder Entzündung (COVE 1981). Meist handelt es sich um Blutungen vom Typ der Metrorrhagie, aber auch andere Blutungstypen wie z.B. Menorrhagien kommen vor (JONES und JONES 1981, ARMENIA 1967). Bei Frauen in der Postmenopause findet man häufig blutigen Ausfluß oder Schmierblutungen (ARMENIA 1967). Über die Häufigkeit von Symptomen gibt es unterschiedliche Angaben. ARMENIA (1967) fand unter 959 Patientinnen mit der Diagnose "benigner endemetrieller Polyp" bei 90 % der menstruierenden und bei 80 % der postmenopausalen Frauen Symptome im Sinne einer Blutung. RANNEY (1979) beschrieb nur bei 56,9 % von 515 Frauen mit der Diagnose "Polyp" Symptome in der Anamnese.

2. Methoden

2.1. Angehen der Fragestellung

Um Aussagen über eine Beziehung zwischen Hyperplasie und Karzinom des Endometriums machen zu können, kann man auf verschiedene Art und Weise vorgehen.

Es gibt die Möglichkeit der retrospektiven Studie, d.h. man versucht Hyperplasieformen in der Anamnese von Karzinompatientinnen zu erfassen. In der Literatur sind einige solche Untersuchungen beschrieben (HERTIG und SOMMERS 1949, SPEERT 1952, BEUTLER, DOCKERTY und RANDALL 1963, GOETSCHEL 1965, WENTZ 1974, SHERMAN und BROWN 1979).
Bei dieser Art des Vorgehens können, wenn eine größere Zahl von Fällen vorliegt, Angaben über die Laufzeit zwischen der Diagnose der Hyperplasie und des Karzinoms gemacht werden. Nachteil dieser Untersuchung ist, daß meist nur ein geringer Prozentsatz der Patientinnen bereits früher abradiert wurde.

Die zweite Form des Vorgehens ist die histologische Beurteilung des tumorfreien Randendometriums bei Karzinompatientinnen (KUCERA 1957, GUSBERG und KAPLAN 1963, SHERMAN und BROWN 1979, MÜHLNICKEL 1980). Die Schwierigkeit dieser Untersuchung besteht darin, daß nur in einem Teil der Fälle karzinomfreies Endometrium vorliegt. Der Anteil an beurteilbarem Endometrium ist abhängig von der Anzahl, der Art und der Aufarbeitung der Präparate. In Tabelle 2 sind einige Angaben aus der Literatur über die Verfügbarkeit von tumorfreiem Endometrium zusammengestellt.

Tab. 2: Beurteilbares Randendometrium bei Karzinompatientinnen

Autor	Anzahl der Karzinome	Anzahl mit Randendometrium
TAYLOR 1932	138	11 (8 %)
NOVAK und YUI 1936	104	64 (62 %)
MÜLLER und KELLER 1957	349	129 (37 %)
GRAY und BARNES 1964	214	109 (51 %)
WITTSTOCK 1979	98	44 (45 %)

Als dritte Möglichkeit gibt es die prospektive Untersuchung von Patientinnen mit Hyperplasie (GUSBERG und KAPLAN 1963, CAMPBELL und BARTER 1969, SHERMAN und BROWN 1979, MÜHLNICKEL 1980). Dies wäre eine aussagekräftige Methode zur Frage der prämalignen Bedeutung der Hyperplasien. Meist jedoch werden die Patientinnen mit Hyperplasie, vor allem, wenn es sich um fortgeschrittenere Formen handelt, prophylaktisch operiert. Deshalb enthalten die prospektiven Studien oft nur wenige Fälle, die keine Aussage zulassen.

In dieser Arbeit sollen anhand von 204 Karzinompatientinnen die erste und die zweite Möglichkeit versucht werden. Zusätzlich zu den Hyperplasieformen werden die endometriellen Polypen berücksichtigt. Anhand von Einzelfallbeschreibungen und von histologischen Beschreibungen soll auf spezielle Fragestellungen näher eingegangen werden. Die Beziehung zwischen Endometriumkarzinom und eventuellen Vorstufen wird anhand von Literatur erörtert und in den Zusammenahng der Diskussion um die Pathogenese des Endometriumkarzinoms gestellt.

Das Krankengut für die folgenden Untersuchungen setzt sich zusammen aus 204 Patientinnen, bei denen in den Jahren 1970 bis 1972 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen ein Endometriumkarzinom diagnostiziert und/oder behandelt worden ist. Nicht einbezogen wurden:

- Patientinnen, die in diesem Zeitraum wegen eines Rezidivs behandelt wurden,
- Patientinnen, bei denen die Herkunft des Adenokarzinoms im Uterus nicht eindeutig geklärt war, d.h. bei denen das Karzinom fraglich primär im Ovar oder in der Zervix entstanden war.

2.2. Histologie im Randendometrium

In den Jahren von 1970 bis 1972 wurde das Endometriumkarzinom in Tübingen bevorzugt durch intrakavitäre Einlage von $Kobalt^{60}$- und sich anschließender Operation behandelt. Von den 204 Patientinnen wurden 37 nur bestrahlt oder nicht behandelt. Gründe dafür waren hohes Alter, Adipositas, Allgemeinerkrankungen, Inoperabilität des Tumors oder Ablehnung der Operation durch die Patientin. 57 Patientinnen wurden primär operiert, da entweder eine Vorbestrahlung aufgrund des Lokalbefundes nicht möglich war oder weil bei der Curettage der Uterus perforiert wurde und deshalb eine sofortige Operation nötig war. Bei elf Patientinnen war die Diagnose ein Zufallsbefund nach Operation aus anderer Indikation. Die restlichen 110 Patientinnen wurden mit $Kobalt^{60}$-Ketten vorbestrahlt und danach operiert.

Aus der unterschiedlichen Therapie des Korpuskarzinoms ist zu ersehen, daß Anzahl und Art der histologischen Präparate und deren Befunde unterschiedlich ist. Außerdem waren viele der Patientinnen bereits außerhalb abradiert worden und kamen bereits mit der histologischen Diagnose "Endometriumkarzinom" zur stationären Aufnahme. Die außerhalb angefertigten histologischen Präparate konnten zum großen Teil selbst eingesehen werden. Somit liegen folgende Befunde vor:

- Diagnosen von außerhalb,
- Abrasionsdiagnosen von Präparaten, die außerhalb und in der UFK befundet worden waren,
- Abrasionsdiagnosen aus der UFK,
- Befunde von Operationspräparaten aus der UFK,
- Befunde von Operationspräparaten von außerhalb, in der UFK nachbefundet,
- Befunde von vorbestrahlten Operationspräparaten.

2.2.1. Vorbestrahlte Op-Präparate

Es stellt sich nun die Frage, welche Aussagekraft die histologische Untersuchung von "vorbestrahlten Präparaten" in bezug auf Hyperplasieformen und Karzinom hat. Die Bestrahlung bewirkt eine Atrophie der Mukosa, die bestehen bleiben oder von partieller Regeneration gefolgt werden kann (GOMPEL, 1977). Die Zellen auch der benignen endometriellen Drüsen zeigen je nach verbliebener Vitalität zum Teil ausgeprägte Kernatypien und bizarre zytologische Veränderungen (COVE, 1981; SILVERBERG und DIGORGI 1974). Die Zellen verlieren ihre Anfärbbarkeit (GOMPEL, 1977). Im Stroma sind Leukozyteninfiltrate und ebenfalls Zellen mit Veränderungen im Sinne von Atypien zu sehen (GOMPEL 1977). Besonders bei hohen Bestrahlungsdosen findet man allerdings überwiegend Nekrosen (GOMPEL 1977).

Aus diesen Strahlenfolgen am Endometrium ergibt sich eine beschwerte Beurteilbarkeit der vorbestrahlten Präparate. Die Atrophie der Mukosa läßt somit kaum Schlüsse auf den Zustand des tumorfreien Endometriums vor der Bestrahlung zu. Dies trifft insbesondere für zelluläre Atypien zu. Auch die Unterscheidung zwischen benignen und malignen endometriellen Drüsen wird durch die zytologischen Veränderungen wesentlich erschwert und ist nur unter Berücksichtigung der architektonischen Struktur möglich. SILVERBERG und DIGORGI (1974) nehmen als entscheidendes Kriterium zur Unterscheidung benigne-maligne in vorbestrahlten Präparaten das Vorhandensein

oder Fehlen von Stroma zwischen den endometriellen Drüsen.

Aus diesen Gründen werden die Befunde des tumorfreien Endometriums, die nur aus vorbestrahlten Präparaten stammen, gesondert aufgeführt.

2.3. Endometrielle Polypen

Um auf die Bedeutung endometrieller Polypen als Vorläufer des Endometriumkarzinoms näher einzugehen, wurde dasselbe Material, verwandt wie unter 2.1. beschrieben. Nur in einem Fall wurde ein Polyp nur im "vorbestrahlten" Op-Präparat gefunden.

2.4. Curettagen in der Anamnese

Es wurde versucht, aus den Anamnesen der 204 Patientinnen Angaben über frühere Cürettagen zu erhalten. Leider waren meistens keine ausführlichen Befunde und bei zwölf Patientinnen gar keine Angaben über den damaligen Befund zu erheben.

3. Ergebnisse

3.1. Begleithistologie beim Endometriumkarzinom

In den Befunden von 204 Patientinnen sind nur in 106 Fällen tumorfreie Endometriumanteile beschrieben. 75 Patientinnen hatten tumorfreies Randendometrium in Abrasiones oder nichtvorbestrahlten Op-Präparaten. Bei den restlichen 31 Patientinnen ist der Befund des tumorfreien Endometriums nur in vorbestrahlten Operationspräparaten anzutreffen. In weiteren fünf Präparaten von den 204 Patientinnen war das Endometrium so spärlich oder der Befund so ungenau, daß sie nicht eindeutig einer histologischen Gruppe zugeordnet werden konnten.

16 der Patientinnen mit unbestrahltem Randendometrium hatten zusätzlich endometrielle Polypen. In den Präparaten von 36 Patientinnen waren zwar Polypen vorhanden, aber entweder kein Endometrium oder nur Endometrium im folgenden vorbestrahlten Op-Präparat.

3.1.1. Randendometrium

Von den 75 Fällen mit nichtbestrahlten Befunden fand sich als Begleitbefund 48mal atrophisches Endometrium. In weiteren fünf Präparaten wurden nur basale Endometriumanteile gefunden, in einem Fall davon ausdrücklich als atrophisch beschrieben. Zwei der Patientinnen mit atrophischem Endometrium hatten einmal im selben und einmal im vorhergehenden Präparat andere Befunde. Erstere ist in der Tabelle bei den Doppelbefunden mit aufgeführt. Letztere ist nicht unter "atrophisches Endometrium" mit aufgeführt. Nur atrophisches, bzw. basales Endometrium ergab sich somit bei 52 Patientinnen. In 17 Fällen war das Endometrium proliferiert. Einmal waren gleichzeitig mit proliferativem Endometrium noch Anteile einer GCH vorhanden, in einem weiteren bereits erwähnten Fall atrophische neben proliferierten Anteilen. Insge-

Tab. 3: Tumorfreies Endometrium von 106 Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Endometrium-befund	Abrationsmaterial und Op-Präparate ohne Vorbestrahlung	Op-Präparate mit Vorbestrahlung	zusammen
	% von 75	% von 31	% von 106
1. atrophisch	48 (64 %)	24 (77 %)	72 (68 %)
2. basale Teile	5 (7 %)	6 (19 %)	11 (10 %)
3. Proliferation	17 (13 %)	-	17 (16 %)
4. sekretorische Transfermation	2 (3 %)	-	2 (2 %)
5. glandulär-zystische Hyperplasie	2 (3 %)	1 (3 %)	3 (3 %)
6. adenomatöse Hyperplasie	6 (8 %)	-	6 (6 %)
7. sonstige	4	1	5
i n s g e s a m t (ohne 7.)	75 (100 %)	31 (100 %)	106 (100 %)

Tab. 4: Mehrfachbefunde in einem histologischen Präparat

	Jahrgang	Material	Befund
1. H.A.	1970	Abradat	atrophisches Endometrium, stellenweise geringe Proliferation
2. N.A.	1970	Abradat	Proliferationsendometrium mit adenomatöser Hyperplasie und epithelialen Atypien (Karzinom der vorherigen Abrasio nicht mehr nachweisbar)
3. W.E.	1971	Abradat	glandulär-zystische Hyperplasie, adenomatöse Hyperplasie, umschrieben maligne
4. S.F.	1971	Op-Präp.	Proliferationsendometrium, teils glandulär-zystische Hyperplasie

samt hatten nur zwei von den 75 Patientinnen eine glandulär-zystische Hyperplasie. Adenomatöse Hyperplasien wurden in acht Fällen beschrieben. Nur einer davon enthielt epitheliale Atypien.

Bei den 31 Diagnosen aus vorbestrahlten Operationspräparaten lauteten 24 "atrophisches Endometrium" und eine "glandulär-zystische Hyperplasie". Bei den übrigen sechs Patientinnen wurden basale Endometriumanteile gefunden.

In Tabelle 3 wurden die Befunde des Randendometriums zusammengestellt. Unter Punkt 7 wurden die Präparate, die kaum Randendometrium, bzw. nicht einzuordnendes Endometrium enthielten, aufgeführt. Sie werden im weiteren nicht berücksichtigt und gehen auch nicht in die Prozentangaben der Tabelle mit ein. Die Prozentzahlen addieren sich nicht genau zu 100%, weil in vier Präparaten von 75 mehr als eine Form des Endometriums gefunden wurde und in einem Fall in zwei Präparaten verschiedene Befunde vorhanden waren. Die vier Mehrfachbefunde sind in Tabelle 4 aufgeführt.

3.1.1.1. Randendometrium und Alter

Das durchschnittliche Alter aller 204 Karzinompatientinnen betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 62,3 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel lag zwischen 55 und 59 Jahren. Die jüngste Patientin war 43 Jahre alt, die älteste 85 Jahre.

Bei den 75 Patientinnen mit beurteilbarem tumorfreiem Endometrium beträgt das Durchschnittsalter 60,5 Jahre. Die jüngste Patientin dieser Gruppe war ebenfalls 43 Jahre alt, die älteste war 82 Jahre alt. Der Häufigkeitsgipfel lag zwischen 50 und 54 Jahren. Im Zehn-Jahres-Intervall zeigt das Endometriumkarzinom seine größte Häufigkeit zwischen 50 und 60 Jahren.

In Abb. 2 sind diese beiden Gruppen dargestellt. Die Patientengruppe mit tumorfreiem Randendometrium ist durch Schraf-

fierung gekennzeichnet.

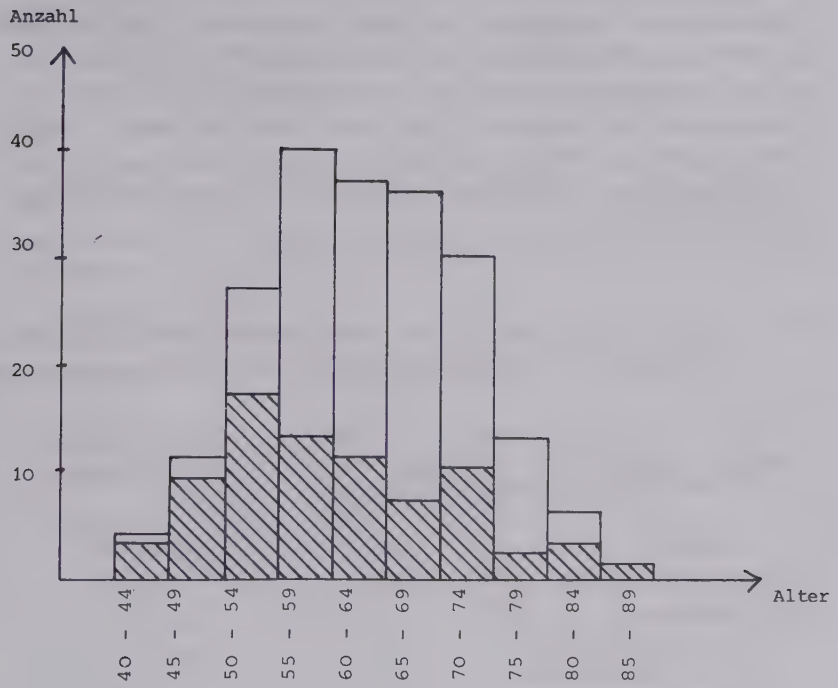

Abb. 2: Altersverteilung bei 204 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und bei 75 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und beurteilbarem Randendometrium

Bei den Patientinnen mit atrophischem und basalen Randendometrium betrug das Durchschnittsalter 62,5 Jahre. Proliferation war fast nur bei Frauen unter 60 Jahren zu finden. Nur eine Patientin war 75 Jahre alt. Sekretorisches Endometrium fand sich dagegen nur bei zwei Patientinnen im Alter von 44 und 46 Jahren, glandulär-zystische Hyperplasie trat im Alter von 46 und 52 Jahren auf. Bei adenomatöser Hyperplasie wurde ein Durchschnittsalter von 55 Jahren gefunden. Eine Patientin war 75 Jahre alt, fünf waren unter 60 Jahre. In der folgenden Tabelle (Tab. 5) sind die Durchschnittsalter bei verschiedenen histologischen Befunden des Randendometriums dargestellt.

Tab. 5: Durchschnittsalter bei verschiedenen histologischen Befunden des Randendometriums von Karzinompatientinnen

Histologischer Befund des Endometriums	Anzahl der Patientinnen	Durchschnittsalter
1. Atrophie	52	62,6 J.
2. Proliferation	17	51,1 J.
3. Sekretion	2	45,0 J.
4. glandulär-zystische Hyperplasie	2	49,0 J.
5. adenomatöse Hyperplasie	6	55,0 J.
zusammen:	75	60,5 J.

3.1.1.2. Randendometrium und Bezug zur Menopause

Da das gleiche histologische Bild des Endometriums in verschiedenen Lebensphasen eine unterschiedliche Bedeutung hat, werden die Befunde nun getrennt in praemenopausal bzw. kli-

makterisch und postmenopausal aufgetretene Befunde. Als Menopause gilt die Dauer der Amenorrhoe von mindestens einem Jahr.

Tab. 6: Differenzierung des Randendometriums von 75 Endometriumkarzinom-Patientinnen in Beziehung zur Prae- und Postmenopause

Endometrium-Befund	Anzahl der Patienten	v o r der Menopause	i n der Menopause	Intervall zwischen letzter Blutung und Diagnose
1. Atrophie	52	7	45	1 - 38 J.
2. Proliferation	17	13	4	2, 16, 20, 26 J.
3. Sekretion	2	2	-	
4. glandulär-zystische Hyperplasie	2	2	-	
5. adenomatöse Hyperplasie	6	2	4	10, 17 J.
z u s a m m e n	75	25	50	1 - 38 J.

In der Menopause erweist sich das Endometrium normalerweise atrophisch. Eine Proliferation zeigt deshalb schon eine gewisse Stimulation durch Östrogene an, die nicht dem normalen Hormonstatus dieser Lebensphase entspricht. In unserem Krankengut wurde somit bei 10 von 75 (13%) der Patientinnen ein hyperplastisches oder in der Postmenopause proliferiertes Endometrium gefunden. Bei zwei dieser Patientinnen ist die Einnahme von Östrogen-Präparaten bekannt. Eine Patientin

hatte seit drei Jahren mit Unterbrechungen Presomen^{R} eingenommen. Eine weitere Patientin mit unterschiedlich differenziertem, d.h. zum Teil atrophischen und zum Teil proliferiertem Endometrium, hatte seit 17 Jahren unregelmäßig Presomen^{R} und Östrogynal^{R} eingenommen.

(Presomen^{R}: natürliche, konjugierte Östrogene)
(Östrogynal^{R}: Östradiol und Butaperazindimaleat)

3.1.2. Endometrielle Polypen

3.1.2.1. Histologie

Bei 62 von 204 Patientinnen (entsprechend 30 %) wurden solitäre oder multiple endometrielle Polypen gefunden. In 39 (68 % von 62) dieser Fälle waren nur benigne Anteile der Polypen beschrieben. Sowohl in Polypen als auch außerhalb derselben lokalisiert war das Karzinom bei 18 (29 % von 62) Patientinnen. Aus vier dieser Befunde war nicht zu ersehen, ob in den Polypen noch benigne Endometriumanteile enthalten waren oder nicht. Bei sechs (10 % von 62) weiteren Patientinnen wurde das Karzinom nur in Polypen beschrieben. In einem anderen Fall waren die Polypen nur im vorbestrahlten Operationspräparat vorhanden und zeigten dort epitheliale Atypien.

In der Tabelle 7 wurden die Polypen nach der histologischen Beschreibung eingeordnet. Unter Punkt 1 wurden alle histologischen Befunde zusammengefaßt, die keine Besonderheiten zeigten, d.h. als benigne beschriebene Polypen oder Polypen ohne nähere Beschreibung, Polypen mit atrophischen und/oder zystisch erweiterten Drüsen und einfache fibroadenomatöse Polypen. Gesondert aufgeführt wurden Polypen mit proliferierten Arealen und solche mit dichtstehenden Drüsen. Unter den sieben Befunden mit adenomatösen Polypen waren in zwei Fällen epitheliale Atypien vorhanden. Unter "sonstige" wurden die Polypen aufgeführt, aus deren histologischem Befund nicht klar zu ersehen war, ob noch benigne endometrielle Anteile in den Polypen zu erkennen waren oder nicht.

In der Gruppe "A" wurden Präparate aufgeführt, die nur benigne endometrielle Polypen enthielten. Unter "B" wurden die Befunde mit Karzinom in und zugleich außerhalb von Polypen zusammengefaßt. Die Gruppe "C" enthält alle Präparate, in denen das Karzinom nur in Polypen beschrieben wurde.

Tab. 7: Polypen als Begleitmorphologie beim Endometriumkarzinom

A = nur benigne endometrielle Polypen im Präparat
B = Karzinom, in Polypen und außerhalb derselben wachsend
C = Karzinom, nur in Polypen beschrieben

Histologie	A	B	C	zusammen
1. unauffällig benigne	32 (51 %)	7 (11 %)	3 (5 %)	42 (68 %)
2. proliferierte Anteile	1 (2 %)	2 (3 %)	-	3 (5 %)
3. dichtstehende Drüsen	5 (8 %)	-	-	5 (8 %)
4. adenomatös	-	4 (6 %)	3 (5 %)	7 (11 %)
5. nur epitheliale Atypien	1 (2 %)	-	-	1 (2 %)
6. sonstige	-	4 (6 %)	-	4 (6 %)
z u s a m m e n	39 (63 %)	17 (27 %)	6 (10 %)	62 (100 %)

3.1.2.2. Polypen und Menopause

Zehn der 62 Patientinnen (entsprechend 16 %) mit Polypen befanden sich im Klimakterium, während die restlichen 52 (entsprechend 84 %) seit mindestens zwei Jahren in der Menopause waren. Im Vergleich dazu waren im gesamten Krankengut dieser Arbeit 35 von 204 Patientinnen (entsprechend 17 %) in der Geschlechtsreife bzw. im Klimakterium und 169 (entsprechend 83 %) in der Menopause. Somit ergibt sich, daß Polypen als Begleitbefund beim Endometriumkarzinom vor und nach der Menopause gleich häufig sind.

3.1.2.3. Maligne entartete Korpuspolypen

Um einen maligne entarteten Polypen sicher gegen einen Polypen, in den vom Endometrium her das Karzinom eingewachsen ist, abgrenzen zu können, müssen folgende Kriterien von WOLFE und MACKLES (1962) erfüllt sein:

1. Ein benignes Segment des endometriellen Polypen muß erhalten sein.
2. Beschränkung des Karzinoms auf den Polypen.
3. Aussch-luß von Karzinom im angrenzenden Endometrium.

NOVAK und YUI (1936) fordern zusätzlich, daß der Stiel des Polypen tumorfrei sein müsse für die Diagnose eines maligne entarteten Polypen. Voraussetzung ist, daß der Polyp vollständig entfernt wurde.

Wenden wir nun diese Bedingungen auf unser Krankengut an, so zeigt sich, daß die zweite Bedingung nur bei den sechs Fällen der Gruppe C erfüllt ist. Die histologischen Befunde dieser Patientinnen sollen anhand der restlichen Kriterien in Kap. 4.3. dargestellt werden.

1. B. R. Krankenblatt 70/101
   Präparate: Op-Präparat
   Befund: Vorliegen von zwei breitbasig aufsitzenden

endometriellen Polypen in unmittelbarer Nachbarschaft eines drüsig-papillär wachsenden Adenokarzinoms. Stellenweise greift das Karzinom auf den Polypen über. End-ometrium atrophisch.

Beurteilung: Das Karzinom ist klein und zirkumskript. Es wächst rein exophytisch am Stiel eines kleinen Polypen.

Vom Nachbefund ausgehend sind die beiden restlichen Kriterien erfüllt, nicht aber die Forderung von NOVAK und YUI (1936) nach einem tumorfreien Stiel des Polypen.

2. L. S. Krankenblatt 70/1090

Präparate: Abrasio
vorbestrahltes Op-Präparat

Befund: Abrasio
Ausgeprägte endometrielle Polyposis mit zum Teil erweiterten, ziemlich dichtstehenden Drüsen. Einzelne Drüsen sind auch stärker proliferiert. In einem derartigen Polypen Formationen mit derartig vielen zytologischen Atypien, daß hier nicht mehr von einer einfachen adenomatösen Hyperplasie in einem Polypen gesprochen werden kann, sondern daß diese Veränderungen schon als Adenokarzinom zu interpretieren sind. Sonst kein Endometrium beschrieben.
Op-Präparat
Polypös umgewandeltes Endometrium, kein Karzinom.

Hier scheint das Kriterium des tumorfreien Endometriums erfüllt zu sein, allerdings unter dem Vorbehalt, daß die Patientin vor der Operation bestrahlt worden war. Ob in dem Polypen noch benigne Anteile vorhanden sind, ist nicht ersichtlich.

3. E. F. Krankenblatt 71/356

Präparate: Abrasio

Befund: Ein endometrieller Polyp mit zahlreichen Drüsen zystischer Erweiterung. Die Drüsen besitzen weithin kein Epithel. In einem kleinen Bezirk jedoch ist der Charakter ganz anders. Hier findet man eine starke epitheliale Proliferation mit Mehrreihigkeit des Epithels und dabei auftretender Polymorphie im Sinne eines Adenokarzinoms. Kein Endometrium beschrieben.

Die ersten beiden Kriterien für einen entarteten Polypen scheinen hier zuzutreffen. Über tumorfreies Endometrium kann keine Aussage gemacht werden, weil keines vorhanden war. Eine exakte Aussage über das angrenzende Endometrium wäre sowieso nur aus dem Operationspräparat möglich.

4. S. K. Krankenblatt 71/627

Präparate: Zwei Abrasiones
vorbestrahltes Op-Präparat

Befunde: 1. Abrasio:
Endometrieller Polyp mit adenomatöser Hyperplasie und Anteilen eines drüsig-papillär wachsenden Adenokarzinoms. Endometrium atrophisch.
2. Abrasio:
Endometrielle Polypen mit umschriebenen epithelialen Atypien.
Op-Präparat:
Kein Karzinom nachweisbar, kein Endometrium beschrieben.

Kriterium 1 und 2 scheinen erfüllt zu sein. Unter Vorbehalt - wegen vorangegangener Bestrahlung und Fehlen von Endometrium im Op-Präparat ist auch die dritte Bedingung erfüllt.

5. S. C. Krankenblatt 71/74

Präparate: Abrasio
vorbestrahltes Op-Präparat

Befunde: Abrasio:
Neben endometriellen Polypen mit zystisch erweiterten Drüsen ohne Atypien findet man ebenfalls polypös gestaltete Partien mit einer adenomatösen Hyperplasie bei zunehmenden Zellatypien bis hin zum Vollbild des Karzinoms. Sonst kein Endometrium beschrieben.
Op-Präparat:
Funktionsloses Endometrium, kein Karzinom nachweisbar.

Aus dem Befund ist nicht ersichtlich, ob es sich um einen einzelnen oder um mehrere Polypen mit karzinomatösen Anteilen handelt.

6. F. P. Krankenblatt 71/256

Präparate: Abrasio
vorbestrahltes Op-Präparat

Befunde: Abrasio:
endometrielle Polyposis mit Anteilen eines drüsig-papillär wachsenden Adenokarzinoms. Sonst kein tumorfreies Endometrium.
Op-Präparat:
glandulär-zystische Hyperplasie, endometrieller Polyp mit papillär wachsendem Adenokarzinom.

Der Befund ist gleich wie der unter 5. beschriebene zu beurteilen.

Zusammenfassend kann man aus keinem der Befunde die sichere Diagnose "Entarteter Polyp" stellen. Unter den oben erwähnten Einschränkungen ist sie bedingt in vier Fällen möglich.

3.2. Vorgeschichte

3.2.1. Histologie

Bei 40 der 204 Patientinnen hatten in der Anamnese eine oder wiederholte Kürettagen. Die Indikationen für die Kürettagen waren unterschiedlich: Blutungsstörungen verschiedener Art, PMP-Blutungen, Infertilität. Neun Patientinnen waren zweimal, drei Patientinnen waren dreimal, drei Patientinnen viermal und je eine Patientin fünf- bzw. sechsmal kürettiert worden. In 28 Fällen war kein pathologischer Befund im Sinne einer Hyperplasie oder eines endometriellen Polypen festgestellt worden. Oft war gar kein Befund bekannt, in zwei Fällen war kein Endometrium im Abrasionsmaterial vorhanden, in einigen Anamnesen waren nur allgemeine Beschreibungen, wie "o.B." oder "keine Malignität", enthalten. Einmal war eine Endometritis diagnostiziert worden. In einem weiteren Abradat fand sich dysreguliertes Endometrium. Die Diagnosen der restlichen zwölf Patientinnen aus 18 Präparaten wird in Tab. 8 dargestellt.

Bei vier Patientinnen waren in fünf früheren Befunden endometrielle Polypen vorhanden. Sie waren vier, fünf, sechs, sowie ein und fünf Jahre vor dem Karzinom diagnostiziert worden. In einem Fall waren schon damals Drüsenatypien in dem Polypen festgestellt worden. Eine weitere Patientin hatte anamnestisch ein "polypös-hyperplastisches" Korpusendometrium.

Bei neun Patientinnen ist im Abrasionsmaterial eine Hyperplasie vor dem Karzinom bekannt gewesen. Die elf Präparate enthielten achtmal "glandulär-zystische Hyperplasie" und fünfmal adenomatöse Hyperplasie. In einem dieser Präparate war eine "glandulär-zystische Hyperplasie mit Neigung zur Adenomatosis" beschrieben. Ein zweites Präparat enthielt eine glandulär-zystische Hyperplasie mit fokaler adenomatöser Hyperplasie und bei einer weiteren Patientin fand sich eine "endometrielle Polyposis mit endometrieller Hyperplasie". Außer der Angabe "glanduläre Hyperplasie" war

in einem Fall keine histologische Beschreibung vorhanden. Dieses Präparat wurde weder zur glandulär-zystischen Hyperplasie noch zur adenomatösen Hyperplasie gerechnet.

In drei Fällen wurde die Hyperplasie weniger als ein Jahr vor dem Karzinom nachgewiesen. Bei sechs Patientinnen war die Hyperplasie mindestens vier Jahre vor dem Karzinom schon bekannt. Diese sechs Vorgeschichten sollen unter Berücksichtigung von Hormonbehandlung und Bestrahlung analysiert werden.

Tab. 8: Abrasionsanamnesen

Pat.	Kranken-blatt	Diagnose	Bezug zur Menopause	Jahre vor Karzinom
B.M.	70/ 135	1. Polyposis, ein Polyp mit stärkeren Drüsenatypien	in MP	5 J.
		2. Atrophisches Endometrium		5 J.
H.M.	70/ 200	Einfache Korpuspolypen mit chronischer Entzündung	in MP	6 J.
D.M.	70/ 530	Glanduläre Hyperplasie	in MP	1 Mon.
A.M.	70/1014	1. Glandulär-zystische Hyperplasie, Neigung zur Adenomatosis	in MP	5 J.
		2. Polypös-hyperplastisches Korpusendometrium		3 J.
		3. Atrophisches Endometrium		3 J.
S.H.	71/ 14	1. Drüsenreiche Schleimhaut mit Proliferationsphase	vor MP	10 J.
		2. Metropathia cystica (glandulär-zystische Hyperplasie)	vor MP	8 J.
S.M.	71/ 716	Glandulär-zystische Hyperplasie	in MP+	9 J.
M.M.	71/1199	Glandulär-zystische Hyperplasie	vor MP	10 J.
A.M.	72/ 31	1. Polyp	in MP	5 J.
		2. Polyp		1 J.
F.G.	72/ 941	Glandulär-zystische Hyperplasie, an einer Stelle dos-á-dos-Stellung der Drüsen mit nur schmalen Bindegewebsbrücken	vor MP	18 J.
H.K.	72/ 863	Adenomatöse Hyperplasie mit umschriebenen epithelialen Atypien	vor MP	2 Mon.
D.M.	72/ 947	Adenomatöse Hyperplasie mit gelegentlich einzelnen Atypien	in MP	6 Mon.
S.E.	72/1417	1. Glandulär-zystische Hyperplasie	vor MP+	5 J.
		2. Endometrielle Polyposis mit endometrieller Hyperplasie (glandulär-zystischer Hyperplasie und adenomatöser Hyperplasie)	vor MP	4 J.

(+ = Diese beiden Patientinnen hatten in der Anamnese vor der entsprechenden Abrasio eine Röntgenkastration)

3.2.2. Kasuistik der Kürettagen in der Anamnese

Patientin 1:

A.M. Krankenblatt 70/1014
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose 58 Jahre alt,
Menarche mit 15 Jahren, Menses früher regelmäßig, 28-tägiges Intervall, vier Spontangeburten.

1960 Menopause

1965 Im November erhielt die Patientin wegen klimakterischer Ausfallserscheinungen für vier Wochen Presomen^{R}. Danach kam es zu einer zehntägigen, wechselnd starken Blutung.

1966 Mitte Januar wegen neuerlicher Blutung Kürettage. Der histologische Befund lautete: "Glandulär-zystische Hyperplasie mit Neigung zur Adenomatosis".

1967 Ende November und Ende Dezember treten erneut schwache Blutungen auf.

1968 Deshalb erneut Kürettage zur Klärung der PMP-Blutung. Histologisch ergab sich ein "polypös-hyperplastisches Korpusendometrium" und eine "adenomatöse Hyperplasie der Zervikalschleimhaut mit starker Entzündungsreaktion". Die Kontrolle nach acht Wochen zeigte "in Atrophie begriffenes Korpusendometrium".

1970 Im Oktober trat wieder eine schwache PMP-Blutung ein. Jetzt zeigt sich ein "umschriebenes drüsig-papilläres Adenokarzinom bei endometrieller Polyposis und adenomatöser Hyperplasie".

Patientin 2:

S.H. Krankenblatt 71/14
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose 59 Jahre alt,
Menarche mit 12 Jahren, Menses früher regelmäßig alle 28 Tage, eine Spontangeburt.

1960 Abrasio wegen klimakterischer Blutung mit dem Ergebnis: "Drüsenreiche Schleimhaut mit Proliferation".

1962 Es erfolgte eine zweite Abrasio wegen erneuter klimakte-

rischer Blutungen. Die Diagnose lautete: "Metropathia cystica mit fibro-adenomatösem Zervixpolyp". Im Anschluß an die Kürettage wurde eine Röntgenmenolyse über zwei Unterbauch- (mit zweimal je 500 ROD) und zwei Sacroglutealfelder (mit je 500 ROD) durchgeführt.

1970 Ende des Jahres traten Blutungen auf. Der histologische Befund lautete: "hochdifferenziertes Adenokarzinom". Tumorfreies Endometrium war nicht vorhanden.

Patientin 3:

S.M. Krankenblatt 71/716
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose 69 Jahre alt,
Menarche mit 18 Jahren, Menses früher regelmäßig, 28-tägiges Intervall, Nullipara.

1959 Bis dahin war die Patientin bereits mehrmals auswärts kürettiert worden. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen liegen nicht vor. Jetzt Abrasio mit anschließender Röntgenkastration.

1961 Wegen Blutungen nach Röntgenmenolyse wurde die Patientin abradiert. Histologisch fand sich "eine in Abstoßung befindliche zystisch-glanduläre Hyperplasie der Korpusschleimhaut mit geringgradigen zirkumskripten Sekretionszeichen". Die Therapie bestand in einer Radium-Menolyse von 2.000 mgeh.

1971 Wegen einer erneuten Blutung wieder Kürettage mit dem Befund eines mittelreifen Adenokarzinoms.

Patientin 4:

M.M. Krankenblatt 71/1199
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose 66 Jahre alt,
Menarche mit 12 Jahren, Menses früher regelmäßig, 30-tägiges Intervall, eine Geburt.

1960 Menopause

1962 Aufnahme wegen eines Zervixpolypen. Abdrehung des Po-

lypen und anschließend Abrasio. Histologisch: "glandulär-zystische Schleimhauthyperplasie".

1971 Neun Jahre später wegen wiederholter leichter Blutungen Kürettage. Die Abrasio ergab ein "Adenokarzinom des Korpus uteri".

Patientin 5:

F.G. Krankenblatt 72/941
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose 63 Jahre alt,
Menarche mit 14 Jahren, Menses:früher 21-28tägige Intervalle, acht Spontangeburten und eine Fehlgeburt.

1954 Wegen klimakterischer Blutung Kürettage und Verschorfung des Cavum uteri mit Karbolsäure. Die Histologie ergab eine glandulär-zystische Hyperplasie. Im Befund war folgende Ergänzung enthalten: "An einer Stelle liegen die Drüsen sogar dos-à-dos aneinander und lassen nur schmale Stromabrücken zwischen sich stehen." Das entspricht einer fokalen adenomatösen Hyperplasie.

1972 Im Juli wegen Menopausenblutung kürettiert. Histologisch fand sich ein "verhältnismäßig gut differenziertes drüsig-papillär aufgebautes Adenoca".

Patientin 6:

S.E. Krankenblatt 72/1417
Zum Zeitpunkt der Karzinomdiagonse 58 Jahre alt,
Menarche mit 13 1/2 Jahren, Menses früher regelmäßig, 28-tägiges Intervall, drei Geburten.

1964 Wegen klimakterischer Blutungen bei kleinem Uterus myomatosus wurde eine Röntgenkastration durchgeführt. Nach wenigen Monaten traten erneut unregelmäßige Blutungen auf.

1966 Deshalb wurde eine Abrasio mit unbekanntem Ergebnis durchgeführt. Acht Monate später treten wiederum unre-

gelmäßige Blutungen in Abständen von zwei bis vier Monaten auf.

1968 Im Juni wurde erneut abradiert. Es ergab sich eine glandulär-zystische Hyperplasie. Wegen weiter bestehender Schmierblutungen wurde im August zum dritten Mal kürettiert. Histologisch ergab sich eine "endometrielle Polyposis mit endometrieller Hyperplasie". Die genauere histologische Beschreibung lautete: "Unterschiedlich breite Endometrium-streifen mit proliferierten, z.T. zystisch erweiterten Drüsen. Die Drüsen sind zum Teil stärker proliferiert, dicht stehend, mit Rundzellinfiltraten im Stroma." Das entspricht Anteilen von glandulär-zystischer Hyperplasie und adenomatöser Hyperplasie. Als Therapie erfolgte nun eine Radiomenolyse mit einer Dosis von 2.400 mgeh. Trotzdem hatte die Patientin weiterhin Schmierblutungen bis

1972 anläßlich einer starken Blutung nochmals kürettiert wurde mit dem histologischen Ergebnis: "Verhältnismäßig gut differenziertes Adenokarzinom".

4. Diskussion

4.1. Untersuchungsbefunde vom Endometrium beim Endometriumkarzinom

4.1.1. Häufigkeit von tumorfreiem Randendometrium

Angaben über tumorfreie Randendometrie sind im Schrifttum unterschiedlich. Die in Tab. 2 aufgeführten Beispiele zeigen ganz unterschiedliche Ergebnisse. Die niedrigen Angaben von TAYLOR könnten auf verschiedene Ursachen zurückgehen. Zum einen legt er nur Operationspräparate zugrunde, während andere Autoren, wie z.B. WITTSTOCK (1979), alle verfügbaren Endometriumsbefunde, d.h. Abrasions- und Op-Präparat-Diagnosen verwenden. Zum anderen wurde damals die Diagnostik weniger forciert als heute, so daß die Karzinome wahrscheinlich erst in späteren Stadien festgestellt wurden als heute. Folglich war auch seltener tumorfreies Endometrium vorhanden. Zudem forderte er ausreichendes Endometrium.

Im neueren Schrifttum finden sich Angaben mit einer Häufigkeit von 37 % bis 62 % (siehe Tab. 2). Angaben über die Art des Untersuchungsmaterials, d.h. ob es sich um histologische Schnitte aus dem Korpus uteri oder z.B. nur um Schnitte aus dem Kürettagematerial handelte, die die Grundlagen für einen Vergleich darstellten, erwiesen sich als lückenhaft. MÜLLER und KELLER (1957) mit Randendometrium in 37 % legten ihren Untersuchungen nur Op-Präparate zugrunde. WITTSTOCK mit Randendometrium in 45 % verwandte Op-Präparate und Abradate zur Beurteilung. Unterschiedliches Material könnte ein Grund für verschiedene Angaben über zur Verfügung stehendes Randendometrium sein.

Bei unseren Patientinnen betrug der Anteil der Fälle mit beurteilbarem Randendometrium 75 von 204 Fällen (36,8 %). Er liegt im unteren Bereich. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei 31 Patientinnen die histologische Untersuchung wegen Vorbestrahlung nicht verwertbar war. Unter

Miteinbeziehung dieser Fälle läge der Anteil der Patientinnen mit tumorfreiem Randendometrium bei 52 %.

4.1.2. Histologie des Randendometriums: Literaturvergleich

Obwohl es viele Studien über die Häufigkeit von glandulär-zystischer und adenomatöser Hyperplasie beim Endometriumkarzinom gibt, sind nur in wenigen Arbeiten vollständige Angaben über alle Formen des tumorfreien Endometriums enthalten.

H.G. TAYLOR (1932) beschrieb bei zwei seiner elf Patientinnen normales, zyklus-entsprechendes Endometrium. Bei fünf Patientinnen im klimakterischen Alter (43 bis 52 Jahre) fand er Hyperplasien, die am ehesten der glandulär-zystischen Hyperplasie zuzuordnen sind. Die vier restlichen Präparate stammten von Patientinnen über 60 Jahren. In drei Fällen wurde eine glandulär-zystische Hyperplasie gefunden, in einem Präparat wurde eine Hyperplasie beschrieben, die in den Kreis der adenomatösen Hyperplasie gehört.

BAMFORTH (1956) fand in 22 Präparaten fünfmal normales und atrophisches Endometrium. Die restlichen 17 Präparate enthielten hyperplastisches Endometrium. MÜLLER und KELLER (1957) fanden unter ihren 129 Fällen mit tumorfreiem Randendometrium in 37 Präparaten eine Atrophie des Endometriums. Bei 30 davon waren zusätzlich Zeichen einer diskreten atypischen Hyperplasie vorhanden. Diese Veränderungen lagen zum Teil in der Nähe des Karzinoms. Außerdem war in fast allen 129 Fällen eine atypische Hyperplasie unterschiedlich starker Ausprägung vorhanden. In 16 Fällen (12,4 %) lag zusätzlich zum Karzinom ein Carcinoma in situ vor. DALLENBACH-HELLWIG (1964) interpretierte diese Angaben in ihrer Sammelstatistik so, daß in 82,2 % eine adenomatöse Hyperplasie und in 12,4 % ein Carcinoma in situ vorlag. Diese weitgefaßte Definition von "adenomatöser Hyperplasie", unter die dann auch ein atrophisches Endometrium mit "diskreter atypischer Hyperplasie" fällt, ist kontrovers (KRUSCHWITZ 1967).

In einer neueren Untersuchung fanden RITZMANN und HILLEMANNS (1977) bei 196 Patientinnen mit Endometriumkarzinom folgende Zustände des Endometriums: Atrophie bei 76 (39,2 %), zyklische oder mäßige Proliferation bei 47 (23,9 %), glandulär-zystische Hyperplasie bei 35 (17,8 %), adenomatöse Hyperplasie bei 38 (19,3 %). RANNEY (1979) fand in 19 von 84 Fällen (22,6 %) atrophisches Endometrium, in 36 (42,9 %) glandulär-zystische Hyperplasie und bei 13 Frauen in der Menopause (15,5 %) eine adenomatöse Hyperplasie. Unsere Ergebnisse liegen bei 53 Fällen von 75 (69 %) mit atrophischem Randendometrium, 17 (23 %) mit proliferativem, zwei (3 %) mit sekretorischem Endometrium, zwei (3 %) mit glandulär-zystischer Hyperplasie und sechs (8 %) mit adenomatöser Hyperplasie. In Tab. 9 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Tab. 9: Randendometrium bei Endometriumkarzinom

	A	B	C	D	E	F
Anzahl d.Fälle mit Randendometrium	11	22	129	196	84	75
Atrophie	-	5	37 (29%)	76 (39%)	19 (23%)	53 (69%)
Proliferation und Sekretion	2	-	-	47 (24 %)		19 (26%)
glandulär-zystische Hyperplasie	8	17	-	35 (18%)	36 (43%)	2 (3%)
adenomatöse Hyperplasie	1	-	106 (82%)	38 (19%)	13 (16%)	6 (8%)

A = TAYLOR 1932

B = BAMFORTH 1956

C = MÜLLER und KELLER 1957

D = RITZMANN und HILLEMANNS 1977

E = RANNEY 1979

F = UFK Tübingen

4.1.2.1. Atrophisches Randendometrium

Auffallend ist beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der neueren Literatur, daß atrophisches Endometrium viel häufiger als in anderen Untersuchungen zu finden ist. Dies kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden, die im Zusammenhang mit den anderen Befunden diskutiert werden sollen.

4.1.2.2. Proliferiertes und sekretorisches Endometrium

Unsere Angaben über proliferiertes und sekretorisches Endometrium stimmen ungefähr mit den Ergebnissen von RITZMANN und HILLEMANNS (1977) überein, die bei 23,9 % ihrer 196 Korpuskarzinompatientinnen mit Randendometrium proliferiertes oder sekretorisches Endometrium fanden.

4.1.2.3. Glandulär-zystische Hyperplasie

Die Angaben über die Häufigkeit einer glandulär-zystischen Hyperplasie im Randendometrium von Korpuskarzinompatientinnen sind sehr unterschiedlich. KRUSCHWITZ (1967) gab eine Übersicht über das Vorkommen von typischer glandulär-zystischer Hyperplasie beim Endometriumkarzinom in der älteren deutschen Literatur von 1949 bis 1963 und in einer Arbeit aus Skandinavien. Die Prozentangaben reichen von 0 % von 46 Fällen bei KAUFMANN und MÜLLER (1950) bis zu 50 % von 87 Fällen bei Limburg (1953). DALLENBACH-HELLWEG (1964) gibt in einer Sammelstatistik der Weltliteratur den Anteil an glandulär-zystischer Hyperplasie im Randendometrium mit 24 % von 4.733 Karzinomfällen an. Die Angaben, die in der neueren Literatur dazu gefunden wurden, sind in Tab.10 zusammengestellt.

Tab. 10: Glandulär-zystische Hyperplasie und adenomatöse Hyperplasie im tumorfreien Endometrium bei Endometriumkarzinom

AUTOR	verwandtes Material	Anzahl d. Patientinnen(+)	glandulär-zystische Hyperplasie	adenomatöse Hyperplasie
GREENE et al. 1958	-	60	10 (17 %)	
GRAY, BARNES 1964	-	214 (109)	55 (51 %)	50 (46 %)
GOETSCHEL 1965	Abradat u. Op-Präp.	381	39 (10 %)	
KRUSCHWITZ 1967	Abradat u. Op-Präp.	341	19 (6 %)	2 (0,6%)
GRAY et al. 1974	Abradat u. Op-Präp.	371 (192)	89 (46 %)	82 (43 %)
RITZMANN, HILLEMANNS 1977	Op-Präp.	196 (196)	35 (18 %)	38 (19 %)
ABAD, BARBERA 1971	-	82	26 (32 %)	62 (76 %)
WENTZ 1974	-	150		10 (7 %)
WITTSTOCK 1979	Abradat u. Op-Präp.	98 (44)	44 (100 %)	
RANNEY 1979	-	84	36 (43 %)	13 (16 %)

+ = Die Zahlen in Klammern sind die Anzahl der Patientinnen mit tumorfreiem Randendometrium. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf diese Zahl.

Auch im neueren Schrifttum gibt es unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit der glandulären-zystischen Hyperplasie beim Endometriumkarzinom. Die niedrigen Zahlen bei KRUSCHWITZ gehen sicher darauf zurück, daß er die Anzahl der Fälle mit glandulär-zystischer Hyperplasie auf alle Karzinomfälle bezieht, ohne zu berücksichtigen, wie häufig tumorfreies Endometrium vorhanden war. Die eigenen Ergebnisse liegen mit 3 % außerordentlich niedrig. Dies soll unter 4.1.2.5. diskutiert werden.

4.1.2.4. Adenomatöse Hyperplasie

Über komplexere Hyperplasieformen, die wir hier alle unter "adenomatöse Hyperplasie" zusammenfassen, gibt es in der Literatur ebenfalls unterschiedliche Angaben. FLUHMAN und STEPHENSON (nach TELINDE 1936) fanden keine Hyperplasie bei ihren Karzinompatientinnen, während NOVAK und YUI (1936) bei 39 % ihrer Patientinnen mit tumorfreiem Randendometrium Hyperplasieformen beschrieben. DALLENBACH-HELLWEG (1964) kommt in ihrer Sammelstatistik auf 82,1 % adenomatöse Hyperplasie bei 4.733 Fällen mit Korpuskarzinom. Die Angaben aus der neueren Literatur sind der Tab. 9 zu entnehmen. Die niedrigsten Zahlen finden wir wieder bei KRUSCHWITZ (1957), der adenomatöse Hyperplasie nur in zwei von 341 (0,6 %) Fällen fand. Da keine Angaben über den Anteil von vorhandenem tumorfreien Endometrium in den Präparaten vorliegen, ist diese Zahl mit Zurückhaltung zu betrachten. Bei WENTZ (1974) finden wir ebenfalls niedrige Zahlen. Er fand eine adenomatöse Hyperplasie nur in 6,7 % im Randendometrium von 150 Patientinnen. In dieser Größenordnung liegen auch unsere Werte mit 8 % von 75 Fällen. Extrem hohe Angabenfinden wir bei ABAD und BARBERA (1971), die bei 76 % von 82 Patientinnen mit Endometriumkarzinom eine adenomatöse Hyperplasie feststellten. MÜLLER und KELLER (1957) fanden in 82 % ihrer Fälle eine adenomatöse Hyperplasie bei Endometriumkarzinom. Die höchsten Zahlen gibt WITTSTOCK (1979) an, der bei 44 Karzi-

nompatientinnen mit tumorfreiem Endometrium in allen Fällen eine adenomatöse Hyperplasie unterschiedlichen Schweregrades fand.

Zusammenfassend können wir festhalten:
Die Häufigkeit von atrophischem Randendometrium beim Endometriumkarzinom in unserer Untersuchung ist wesentlich häufiger als bei anderen Autoren. Glandulär-zystische Hyperplasie und adenomatöse Hyperplasie, deren Koinzidenz mit dem Endometreiumkarzinom in der Literatur ganz unterschiedlich angegeben wird, sind in unserem Krankengut selten.

4.1.3. Histologie des Randendometriums: Diskussion der Ergebnisse

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Randendometriums können durch drei Faktoren bedingt sein: unterschiedliches Krankengut, unterschiedliches Untersuchungsmaterial und verschiedene Diagnosekriterien.

4.1.3.1. Krankengut

Ein wesentlicher Faktor für den Zustand des Endometriums ist das Alter der Patientin. Zur Menopause gehört die Atrophie. Proliferation und sekretorische Transformation gehören in die Geschlechtsreife. Die glandulär-zystische Hyperplasie tritt am häufigsten im Alter zwischen 41 und 50 Jahren auf (DALLENBACH-HELLWEG 1981). KRUSCHWITZ (1967) begründet die unterschiedlichen Angaben über das gleichzeitige Auftreten der glandulär-zystische Hyperplasie beim Karzinom in seiner Literaturzusammenstellung vor allem damit, daß in den Untersuchungen die verschiedenen Lebensphasen nicht gleich stark vertreten seien, und somit die glandulär-zystische Hyperplasie in den Untersuchungen mit vorwiegend im fünften Dezen-

nium befindlichen Patientinnen häufiger sei als bei Untersuchungen mit Patientinnen, die ein höheres Durchschnittsalter aufweisen. Er schließt daraus, daß die Koinzidenz von glandulär-zystischer Hyperplasie und Karzinom rein zufällig sei.

Vergleichen wir das Durchschnittsalter von 60,5 Jahren bei 75 Patientinnen in unserer Untersuchung mit dem Ergebnis von RITZMANN und HALLEMANNS (1977), die ein Durchschnittsalter von 61,9 Jahren bei ihren 196 Fällen fanden, so zeigt sich kein wesentlicher Unterschied. In Tab. 11 wurde ein Altersvergleich mit den Angaben von RANNEY (1979) gezogen:

Tab. 11: Altersvergleich von Patientinnen mit Endometriumkarzinom und tumorfreiem Randendometrium

	Anzahl Patient.	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89
RANNEY 1979	84	15 (18%)	23 (27%)	26 (31%)	13 (15%)	7 (8%)
UFK Tübingen	75	12 (16%)	30 (40%)	18 (24%)	12 (16%)	3 (4%)

In unserem Krankengut sind die Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren etwas stärker und die zwischen 60 und 69 Jahren etwas schwächer vertreten. Die Unterschiede sind jedoch unwesentlich.

4.1.3.2. Untersuchungsmaterial

Als weiterer Faktor kommt noch unterschiedliches Untersuchungsmaterial in Frage. Wie KRUSCHWITZ (1957) und ABELL (1982) feststellten, ist die sowieso schon schwierige Abgrenzung von Hyperplasie gegen das Karzinom im häufig zusammenhangslosen und bruchstückhaften Material einer Abrasio fast

unmöglich. Ein weiterer Nachteil von Abrasionsmaterial ist, daß häufig nicht vollständig kürettiert wurde. STOCK und KANBOUR (1975) untersuchten die Effektivität von Abrasiones vor Hysterektomie und fanden in 60 % inkomplette Kürettagen. Da vor allem die adenomatöse Hyperplasie häufig fokal auftritt (JONES und JONES 1981), scheint es naheliegend, daß die adenomatöse Hyperplasie im Abrasionsmaterial seltener als in Operationspräparaten diagnostiziert wird. Die in Tab. 9 aufgeführten Untersuchungen lassen die Begründung der unterschiedlichen Ergebnisse durch unterschiedliches Untersuchungsmaterial nicht zu. Die Häufigkeitsangaben für die Hyperplasieformen, die aus Abrasiones und Op-Präparaten stammen, liegen einerseits über, andererseits unter solchen, die nur auf Op-Präparate zurückgehen.

4.1.3.3. Diagnosekriterien

Als letzte Begründung für unterschiedliche Ergebnisse bleiben noch unterschiedliche Diagnosekriterien bei verschiedenen Autoren. Wie schon erwähnt, gehen die Meinungen über die Definition von adenomatöser, bzw. atypscher Hyperplasie in der Literatur weit auseinander. Während DALLENBACH-HELLWEG (1964) bereits diskrete und anscheinend fokale atypische Veränderungen, wie sie von MÜLLER und KELLER (1957) beschrieben wurden, unter die adenomatöse Hyperplasie rechnet, zählt KRUSCHWITZ (1967) diese Veränderungen nicht zur atypischen Hyperplasie.

Ein weiteres Problem stellt die Differentialdiagnose verschiedener endometrieller Veränderungen dar. Im folgenden soll auf die Abgrenzung zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie und zystischer Atrophie, zwischen Hyperplasie und Polypen sowie zwischen Hyperplasie und Karzinom eingegangen werden.

In der früheren Literatur wurde die zystische Atrophie des Endometriums häufig mit der glandulär-zystischen Hyperplasie

verwechselt (SCULLY 1982). Irreführend war sicher auch der gebräuchliche Terminus "Schweizer-Käse-Muster", denn auch die zystische Atrophie kann ein solches Muster hervorrufen. Sie unterscheidet sich von der glandulär-zystischen Hyperplasie vor allem durch zellarmes, atrophisches und oft fibrotisches Stroma (JONES und JONES 1981). In der neueren Literatur wird jedoch häufig auf diese Differentialdiagnose hingewiesen (GOMPEL 1977, SCULLY, 1982), so daß in unserem Literaturvergleich eine Verwechslung der glandulär-zystischen Hyperplasie mit zystischer Atrophie und daraus resultierend die häufigere Diagnose "glandulär-zystische Hyperplasie" keine Rolle spielen sollte. Allerdings vertritt OBER (1971) auch die Meinung, daß die glandulär-zystische Hyperplasie aufgrund einer Verwechslung mit der zystischen Atophie zu häufig diagnostiziert wird.

Eine weitere schwierige Differentialdiagnose zur glandulär-zystischen Hyperplasie ist die endometrielle Polyposis. Polypen sind vor allem im Abradat schwer zu erkennen, da sie bei der Kürettage häufig zerstückelt werden und somit nur noch Fragmente vorliegen (COVE 1980). Die Diagnose ist dann nur aufgrund einer kompletten Begrenzung mit Oberflächenepithel und aufgrund dickwandiger Gefäße im Stiel, bzw. im Kern des Polypen möglich. Da die Polypen häufig zystisch dilatierte Drüsen enthalten oder auch das Bild einer glandulär-zystischen Hyperplasie bieten (JONES und JONES 1981), ist die Differentialdiagnose zur glandulär-zystischen Hyperplasie aus dem Abradat oft schwierig. Es kommt hinzu, daß die glandulär-zystischen Hyperplasie an sich ein polypöses Wachstum zeigen kann (CHRISTOPHERSON und GRAY 1981). Aus diesen Überlegungen heraus ist es möglich, daß verschiedene Untersucher unterschiedlische Befunde erheben bezüglich der Differentialdiagnose Polyp - glandulär-zystischer Hyperplasie. In den meisten Arbeiten über das Randendometrium bei Endometriumkarzinom werden Polypen gar nicht erwähnt, so daß anzunehmen ist, daß das Endometrium in Polypen mit in die allgemeine Beurteilung des Endometriums einging. Außerdem könnte die

Differenzierung zwischen Polypen und Hyperplasie anders getroffen sein als in unserem Krankengut.

Die Abgrenzung zwischen adenomatöser Hyperplasie und Endometriumkarzinom wird, wie schon in Kap. 2.1.2. besprochen, unterschiedlich getroffen. Da in unseren Befunden die Definition des Karzinoms weit gefaßt wurde, könnte man daraus die geringere Koinzidenz zwischen adenomatöser Hyperplasie und Karzinom erklären.

4.1.4. Randendometrium in Beziehung zur Entstehung des Endometriumkarzinoms

In die Diskussion um die Pathogenese des Endometriumkarzinoms versuchte W.B. OBER (1971) dadurch etwas Klarheit zu bringen, daß er das Endometriumkarzinom nicht als eine homologe Erkrankung, sondern die Endometriumkarzinome als eine heterologe Erkrankungsgruppe bezüglich der Pathogenese betrachtete. Vier pathogenetische Möglichkeiten sind in seiner Abhandlung dargestellt:

1. Endometriumkarzinom bei einer Anamnese mit Östrogentherapie
2. Endometriumkarzinom auf dem Hintergrund eines endogenen Hyperöstrogenismus mit endometrieller Hyperplasie
3. Endometriumkarzinom bei sonst atrophischem Endometrium
4. Endometriumkarzinom nach früherer Bestrahlung des kleinen Beckens.

Der erste und der letzte Punkt sollen an dieser Stelle nicht besprochen werden. Der zweite pathogenetische Mechanismus, der des endogenen Hyperöstrogenismus wird von OBER (1971) für selten gehalten. Nehmen wir als Maß dafür die Begleithistologie des Endometriums bei Karzinom, so bestätigen unsere Ergebnisse dies. Nur 13 % unserer 75 Karzinompatientinnen mit verwertbarem Randendometrium wiesen einen Befund auf, der auf einen erhöhten Östrogenspiegel schließen ließ.

Die dritte Gruppe mit atrophischem Endometrium ist mit 65 % in unserem Krankengut weitaus die größte. In der Literatur finden wir Erklärungsversuche, die in dieser Karzinomgruppe einen endogenen Hyperöstrogenismus als pathogenetisch wichtigen Faktor annehmen. Die Endometriumhistologie spiegelt im Falle der Atrophie ja nur das momentane Fehlen eines Östrogenstimulus wider, aber läßt keine Aussage über den Östrogenstatus in früheren Jahren, bzw. zum Zeitpunkt der Karzinogenese zu (UICC Tech. Rep. Ser., 1978). Bei DALLENBACH-HELLWEG (1981) finden wir eine interessante Hypothese über das Zustandekommen dieses Wechsels im Östrogenstatus, die sich auf verschiedene Untersuchungen stützt. Möglicherweise haben die Zellen des Endometriumkarzinoms eine höhere Affinität zu den Östrogenen als die Trägerproteine derselben im Plasma, so daß die Östrogene vom Karzinom abgefangen und gespeichert werden. Das führt dann zu einer Atrophie des Endometriums durch den Abfall des Östrogenspiegels. Setzen wir diesen Pathomechanismus bei einem Teil der Karzinome in atrophischem Endometrium voraus, so müßte zumindest bei einem Teil der Patientinnen in der Anamnese eine Hyperplasie diagnostiziert worden sein.

4.2. Hyperplasie in der Anamnese

In der Literatur sind einige retrospektive Untersuchungen über Hyperplasieformen in der Anamnese von Patientinnen mit Endometriumkarzinom beschrieben. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich in bezug auf Häufigkeit der Hyperplasieformen, Verhältnis des Auftretens von glandulär-zystischer Hyperplasie zu adenomatöser Hyperplasie und Intervall zwischen Diagnose der Hyperplasie und des Karzinoms.

4.2.1. Häufigkeit der Hyperplasie in der Anamnese

Eine der wichtigsten Untersuchungen in der älteren Literatur stammt von HERTIG und SOMMERS (1949). Sie fanden unter 389 Fällen mit Endometriumkarzinom in 140 Fällen anamnestisch eine oder mehrere Abrasiones. Von diesen untersuchten sie 47 verfügbare und zur histologischen Beurteilung geeignete Präparate von 32 Patientinnen. Eine glandulär-zystische Hyperplasie fanden sie in 17 Präparaten (36,2 % von 47), eine adenomatöse Hyperplasie in 19 (40,4 % von 47) und "Anaplasie" in 13 (27,7 % von 47) Fällen. Leider sind keine Angaben über Mehrfachbefunde in einem Präparat und bei einer Patientin vorhanden. Beziehen wir nun diese Häufigkeit der Befunde auf die Gesamtzahl der Karzinompatientinnen, so liegt die Anzahl der Patientinnen mit Hyperplasie in der Anamnese sicher darunter, weil von einigen Patientinnen mehrere Abradate vorliegen, bzw. in einem Präparat mehrere Befunde vorhanden sind. Es ergeben sich somit für die Fälle von HERTIG und SOMMERS (1949) folgende Zahlen: glandulär-zystische Hyperplasie in weniger als 4,3 %, adenomatöse Hyperplasie in weniger als 4,9 % und "Anaplasie" in weniger als 3,3 % in der Anamnese von Karzinompatientinnen.

BEUTLER, DOCKERTY und RANDALL (1963) fanden unter ca. 3.000 Patientinnen mit Endometriumkarzinom in vier Fällen (0,13 %) eine glandulär-zystische Hyperplasie und in 18 Fällen (0,6 %) eine adenomatöse Hyperplasie. Die niedrigen Zahlen sind darauf zurückzuführen, daß die Angaben sich auf Abradate von 54 Patientinnen beschränken, bei denen in derselben Klinik, in der das Karzinom diagnostiziert worden war, früher bereits ein Abrasio durchgeführt worden war, und bei denen genügend Material zur histologischen Diagnose vorhanden war.

SHERMAN und BROWN (1979) analysierten Abrasiones von 135 Frauen mit Endometriumkarzinom und fanden in sieben Fällen (3 %) eine glandulär-zystische Hyperplasie und in 170 Fällen (74,9 %) verschiedene Formen der adenomatösen Hyperplasie bis hin zum Carcinoma in situ.

Von der Methodik her vergleichbar mit unseren Ergebnissen sind die von GOETSCHEL (1965) und RITZMANN und HILLEMANNS (1977), die von der Anamnese aus den Krankenblättern ausgingen. GOETSCHEL (1965) fand in 18 von 381 Karzinomfällen in der Anamnese eine Hyperplasie, entsprechend 4,7 %. RITZMANN und HILLEMANNS (1977) bearbeiteten die Krankengeschichten von 1.059 Karzinompatientinnen. In 1,5 % war früher eine glandulär-zystische Hyperplasie und in 0,6 % eine adenomatöse Hyperplasie diagnostiziert worden. In den 204 Anamnesen unserer Patientinnen fand sich bei sechs Patientinnen eine glandulär-zystische Hyperplasie (2,9 %) und in fünf Fällen eine adenomatöse Hyperplasie (2,5 %). Da nur in einem sehr geringen Prozentsatz der Patientinnen frühere Abrasiones durchgeführt worden waren, haben die absoluten Zahlen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Hyperplasie und Karzinom nur eine beschränkte Aussagekraft.

4.2.2. Verhältnis von glandulär-zystischer Hyperplasie zu adenomatöser Hyperplasie in der Anamnese

In unserem Patientengut wurde die Diagnose "glandulär-zystische Hyperplasie" etwas häufiger gestellt als die Diagnose "adenomatöse Hyperplasie". Ähnlich liegen die Ergebnisse von RITZMANN und HILLEMANNS (1977) mit 0,6 % glandulär-zystische Hyperplasie im Vergleich zu 1,5 % adenomatöse Hyperplasie in früheren Abrasiones. Ganz andere Zahlenverhältnisse geben SHERMAN und BROWN (1979) an. Sie diagnostizierten in einer Nachuntersuchung von 135 Präparaten früherer Abrasiones in sieben Fällen eine glandulär-zystische Hyperplasie (7 %) und in 170 Fällen (74,9 %) verschiedene Formen der adenomatösen Hyperplasie, d.h. die adenomatöse Hyperplasie war in ihrem Material zehnmal häufiger als die glandulär-zystische Hyperplasie. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt DALLENBACH-HELLWEG (1964) in ihrer Sammelstatistik mit 11,2 % glandulär-zystischer Hyperplasie und 71,9 % adenomatöser Hyperplasie. Auch

bei BEUTLER, DOCKERTY und RANDALL (1963) ist die adenomatöse Hyperplasie mit 0,6 % häufiger als die glandulär-zystische Hyperplasie mit 0,13 %.

Diese sich widersprechenden Ergebnisse können zum einen auf unterschiedliche Diagnosekriterien, wie sie bereits diskutiert wurden, zurückgehen. In der Arbeit von SHERMAN und BROWN (1979) ist weiter zu berücksichtigen, daß das Krankengut stark selektiert ist, da nur Patientinnen in die Untersuchung eingehen, die bei der Karzinomdiagnose älter als 60 Jahre alt waren, und bei denen in einem Zeitraum von einem bis zehn Jahren vor der Diagnose eine Abrasio durchgeführt worden war. Ein dritter Unterschied kann im verschiedenem therapeutischen Vorgehen bei der Diagnose "adenomatöse Hyperplasie" liegen. Daß im Krankengut, aus dem SHERMAN und BROWN (1979) ihre Karzinomgruppe genommen hatten, die adenomatöse Hyperplasie vergleichsweise konservativ therapiert wurde, zeigt sich darin, daß sie eine zweite Gruppe von 216 Patientinnen aus demselben Krankengut untersuchten, bei denen adenomatöse Hyperplasie bis hin zum Carcinoma in situ mindestens zwei Jahre nach dieser Diagnose unbehandelt geblieben war. Aus letzterer Betrachtung ergibt sich auch, daß aus den Ergebnissen einer retrospektiven Untersuchung von adenomatöser Hyperplasie in der Anamnese von Endometriumkarzinompatientinnen keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Beziehung zwischen adenomatöser Hyperplasie und Karzinom möglich sind.

4.2.3. Invervall zwischen Hyperplasie und Karzinom

Der wesentliche Vorteil der retrospektiven Untersuchung von Endometrium vor der Karzinomdiagnose im Vergleich zu der Beurteilung des Randendometriums bei Karzinom ist der, daß das Intervall zwischen Hyperplasie und Karzinom ermittelt werden kann. Vergleichen wir nun verschiedene Untersuchungsergebnisse, so müssen wir berücksichtigen, daß verschiedene Autoren

unterschiedliche Auswahlkriterien für ihr Patientengut anwandten, die sich auch auf das Intervall auswirken. So schließen manche Autoren (HERTIG und SOMMENS 1949) die Fälle von Hyperplasie, die erst kurz vor der Diagnose des Karzinoms entdeckt worden waren, aus ihrer Studie aus mit der Begründung, daß zu diesem Zeitpunkt das Karzinom wahrscheinlich schon vorhanden war und entweder durch die Abrasio nicht erfaßt oder im Material nicht erkannt worden war. In Tab.12 wurden die in verschiedenen retrospektiven Studien ermittelten durchschnittlichen Intervalle zusammengestellt. In der letzten Spalte wurde der in der Untersuchung berücksichtigte Zeitraum vor der Karzinomdiagnose aufgeführt.

Tab. 12: Dauer zwischen Erstdiagnose der Hyperplasie und Endometriumkarzinom

A U T O R	Anzahl mit glandulär-zystischer Hyperplasie	Intervall	Anzahl mit adenomatöser Hyperplasie	Intervall	Zeitraum vor Karzinom
BEUTLER et al. (1963)	4	9,8 J.	20	4 J.	ab 1 J.
GOETSCHEL (1965)	glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasie zusammen:		18	15,2 J. (2-22 J.)	ab 0 J.
RITZMANN, HILLEMANNS (1977)	16	5 J. (3 Mo-13J.	6	11,2 Mon. (1Mon-3J.)	ab 0 J.
UFK Tübingen	6	9,1 J. (4 - 10 - - 18 J.)	5	5,6 J. (2 Mon.- - 5 J. - - 18 J.)	ab 0 J.

GOETSCHEL (1965) fand bei 18 Patientinnen mit histologisch nachgewiesener Hyperplasie in der Anamnese eine Latenzzeit von zwei bis 22 Jahren bis zur Diagnose des Karzinoms. Er konnte somit keine zeitliche Beziehung zwischen Hyperplasie und Karzinom nachweisen. Eingeschränkt wird dieses Ergebnis dadurch, daß er nicht zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie und adenomatöser Hyperplasie unterschied.

Eine der wichtigsten Untersuchungen zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Hyperplasie und Karzinom ist die von HERTIG und SOMMERS (1949). Sie fanden in 17 Fällen von glandulär-zystischer Hyperplasie vor einem Endometriumkarzinom die höchste Inzidenz mit 13 Fällen im Zeitraum von sechs bis 13 Jahren vor der Entdeckung des Karzinoms, aber auch vier Fälle mit glandulär-zystischer Hyperplasie drei bis fünf Jahre vor dem Karzinom. "Adenomatöse Hyperplasie" (definitionsgemäß ohne epitheliale Atypien) war am häufigsten ein bis fünf Jahre vor dem Karzinom, aber wurde auch in einem Zeitraum von ein bis 13 Jahren vorher gefunden. Anaplasien, d.h. epitheliale Atypien schienen um so schwerer zu sein, je kürzer die Zeitspanne zwischen Diagnose von Anaplasie und von Karzinom war.

Vergleichen wir die Intervalle zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie bzw. adenomatöser Hyperplasie und Karzinom, so ergibt sich, daß sie bei BEUTLER, DOCKERTY und RANDALL (1963) um einiges länger als bei RITZMANN und HILLEMANNS (1977) sind. Der Unterschied läßt sich erklären durch die Selektion des Krankengutes, da in der ersteren Untersuchung die Diagnosen, die in einem Zeitraum von weniger als einem Jahr vor der Entdeckung des Karzinoms gestellt wurden, nicht berücksichtigt wurden, so daß dadurch ein längeres durchschnittliches Intervall entsteht. Unsere Ergebnisse liegen eher bei den ersteren der beiden genannten, was einerseits auf einen extremen Wert von 18 J. in beiden Gruppen zurückzuführen ist, was aber wahrscheinlich auch an den kleinen Zahlen der Untersuchungen liegt.

Deutlich zeichnen sich jedoch zwei Tendenzen ab, besonders in den Angaben von RITZMANN und HILLEMANNS (1977) und von uns (hier nur eine der beiden Tendenzen). Erstens ist der Unterschied im durchschnittlichen Intervall der beiden Hyperplasieformen zum Karzinom erkennbar. Die adenomatöse Hyperplasie tritt in kürzeren Zeitabständen vor dem Karzinom auf als die glandulär-zystische Hyperplasie. Zweitens ist die Spannbreite des Intervalls bei der glandulär-zystischen Hyperplasie um einiges größer als bei der adenomatösen Hyperplasie, d.h. der zeitliche Zusammenhang zwischen adenomatöser Hyperplasie und Karzinom ist deutlicher als der zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie und Karzinom. Die zweite Feststellung kommt in unserem Material nicht so deutlich zum Ausdruck.

Beide Beobachtungen weisen darauf hin, daß das maligne Potential der glandulär-zystischen Hyperplasie geringer als das der adenomatösen Hyperplasie ist. Bei der Beurteilung der glandulär-zystischen Hyperplasie bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer malignen Veränderung spielt die Lebensphase, in der sie auftritt, eine entscheidende Rolle.

Darauf soll im nächsten Kapitel eingegangen werden. Das Risiko für die adenomatösen Hyperplasieformen wird mit 10 % angegeben (VELLIOS 1974). Häufig findet eine spontane oder auch therapeutisch erzielte Regression bei adenomatöser Hyperplasie statt. Für eine Progredienz der einfachen adenomatösen Hyperplasie über schwerere Atypien bis hin zum Karzinom wird ein über Jahre anhaltender Östrogenstimulus verantwortlich gemacht (DALLENBACH-HELLWEG 1981). In mehreren prospektieven Studien wurde die Entartungsrate der adenomatösen Hyperplasieformen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Atypien untersucht. In eine große Studie (SHERMAN und BROWN 1979) gingen 218 Patientinnen mit adenomatöser Hyperplasie, atypischer adenomatöser Hyperplasie und Carcinoma in situ ein, die in einem Zeitraum von zwei bis 18 Jahren nach Diagnosestellung unbehandelt geblieben waren. Aus der Gruppe mit adenomatöser Hyperplasie entwickelte sich in 22,1 % ein Endometriumkarzinom, bei atypischer adenomatöser Hyperplasie waren es 57,1 % und unter den Fällen mit Carcinoma in situ 58,5 %. Zusammen mit den oben erwähnten Beobachtungen von HERTIG und SOMMERS (1949) ergibt sich daraus, daß mit zunehmender Progredienz des Schweregrades der atypischen Veränderungen, insbesondere der epithelialen Atypien, das Entartungsrisiko zunimmt. Auch unsere Ergebnisse unterstreichen dies: Die beiden adenomatösen Hyperplasien mit epithelialen Atypien waren nur zwei und fünf Monate for dem Karzinom entdeckt worden, während die lokale und die einfache Hyperplasie 4,5 und 18 Jahre vorher zum ersten Mal auftraten.

4.2.4. Hyperplasie und Beziehung zur Menopause

Die anamnestisch bekannte Hyperplasie von 18 Patientinnen mit Karzinom des Endometriums in der Untersuchung von GOETSCHEL (1965) war bei sieben Patientinnen in der Menopause und in elf Fällen vor oder im Klimakterium aufgetreten. BEUTLER, DOCKERTY und RANDALL (1963) fanden die glandulär-

zystische Hyperplasie nur viermal in der Menopause vor einem Endometriumkarzinom, die adenomatöse Hyperplasie in zwei Fällen vor oder im Klimakterium und ebenfalls in zwei Fällen in der Menopause. Atypische adenomatöse Hyperplasie war sechsmal vor und achtmal in der Menopause aufgetreten. In unserem Krankengut war die glandulär-zystische Hyperplasie in der Anamnese viermal vor der Menopause und zweimal in der Menopause diagnostiziert worden. Die adenomatösen Hyperplasieformen fanden sich zweimal in der Menopause und dreimal vor der Menopause. Eine Tendenz läßt sich aus diesen kleinen Zahlen nicht eindeutig erkennen, wenn auch die glandulär-zystische Hyperplasie vor der Menopause häufiger zu sein scheint.

An dieser Stelle soll aber noch auf die unterschiedliche Bedeutung der glandulär-zystischen Hyperplasie in verschiedenen Lebensphasen, die aus den obigen Angaben nicht zu ersehen ist, kurz eingegangen werden. So fand MCBRIDE (1959) bei 544 Patientinnen mit glandulär-zystischer Hyperplasie vor der Menopause in einem Beobachtungszeitraum von zwei bis zwanzig Jahren nach dieser Diagnose eine Inzidenz des Endometriumkarzinoms von nur 0,4 %. Der Grund für die relative Harmlosigkeit der glandulär-zystischen Hyperplasie in diesem Lebensabschnitt ist vor allem darin zu suchen, daß sie oft nur Ausdruck einer kurzfristigen hormonellen Störung, wie z.B. einer Anovolation, ist (DALLENBACH-HELLWEG 1981). Anders sieht es mit der glandulär-zystischen Hyperplasie bei jüngeren Patientinnen aus. BACHMANN (1973) beschrieb bei 25 Patientinnen mit Endometriumkarzinom unter 40 Jahren in der überwiegenden Anzahl der Fälle eine Hyperplasie. Meist geht die Hyperplasie bei jüngeren Frauen mit schwereren endokrinen Störungen einher, und es handelt sich somit meist nicht um eine nur kurz andauernde Hormonimbalance (DALLENBACH-HELLWEG 1981).

Auch die Hyperplasie in der Postmenopause wird für bedenklicher gehalten als die Hyperplasie vor der Menopause (NOVAK und YUI 1936).

4.2.5. Hyperplasie und Bestrahlung

In der Beschreibung Kap. 3.2.2. wurden die Patientinnen, bei denen eine glandulär-zystische Hyperplasie mehr als ein Jahr vor dem Karzinom diagnostiziert worden war, aufgeführt. Bei drei Patientinnen war vor der Diagnose des Karzinoms und in zwei Fällen sogar vor der Diagnose der glandulär-zystischen Hyperplasie eine Radio- oder Röntgenmenolyse versucht worden, einmal durch externe Bestrahlung mit 3.000 r neun Jahre vor dem Karzinom, im zweiten Fall durch Radiumstifte mit einer Gesamtdosis 2.000 mgeh zehn Jahre vor der Entdeckung des Karzinoms und bei der dritten Patientin durch eine Röntgenkastration - der genaue Bestrahlungsmodus ist nicht bekannt - acht Jahre vor dem Karzinom und durch eine Radiomenolyse mit 2.400 mgeh vier Jahre vor dem Karzinom.

Es ist umstritten, ob die Röntgen- bzw. Radiumbestrahlung des kleinen Beckens - extern oder intrauterin - ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bewirkt. DALLENBACH-HELLWEG (1981) sammelte die Angaben aus 15 Arbeiten von 1936 bis 1967 über Bestrahlung wegen gutartiger uteriner Veränderungen in der Anamnese von Patientinnen mit Korpskarzinom im Vergleich zu solchen ohne Karzinom. Sie errechnete einen Anteil von 7,2 % Vorbestrahlungen in der Karzinomgruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied zur Gruppe ohne Karzinom. COSCARDEN und GUSBERG (1947) dagegen fanden ein 3,4 faches Risiko für die spätere Entwicklung eines Endometriumkarzinoms bei Patientinnen mit Bestrahlungen des kleinen Beckens.

Der häufig gefundene Zusammenhang zwischen Röntgenkastration bzw. Radiomenolyse und Karzinom wird darauf zurückgeführt, daß der Grund für diese Therapie meist in einer Hyperplasie bestand. Umgekehrt stellt sich die Frage, ob die Beziehung zwischen glandulär-zystischer Hyperplasie in der Anamnese und Karzinom nicht auf die Bestrahlung zurückgeht.

Ein weiterer Aspekt ergibt sich aus einer Untersuchung von HUSSY und WALLACH (1915), bei der die Ovarien von Tieren bestrahlt wurden und dadurch eine follikuläre Degeneration und eine Hyperplasie der Thekazellen mit einem definitiven Anstieg der Östrogen-Aktivität erzeugt wurde (DALLENBACH-HELLWEG 1981). Hier stellt sich die Frage, ob eine externe Bestrahlung der Ovarien nicht sekundär Hyperöstrogenismus im Sinne eines Risikofaktors für das Endometriumkarzinom auslöst.

Zusammenfassend war bei neun Patientinnen mit Endometriumkarzinom anamnestisch eine Hyperplasie bekannt. In sieben Fällen handelte es sich um glandulär-zystische Hyperplasie, in drei Fällen um adenomatöse Hyperplasie. Das Intervall zwischen Hyperplasie und Karzinom war für die adenomatöse Hyperplasie kürzer als für die glandulär-zystische Hyperplasie, und der zeitliche Zusammehang war deutlicher. Ein Unterschied zwischen Hyperplasie vor und in der Menopause war nicht zu erkennen. Bei drei Patientinnen mit glandulärzystischer Hyperplasie kommt zusätzlich eine frühere Radiomenolyse oder Röntgenkastration als karzinogener Faktor in Frage.

4.3. Endometrielle Polypen als Begleithistologie

Die Beziehung zwischen Polypen und Karzinom kann man unter zwei Gesichtspunkten betrachten. Zum einen kann unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie z.B. Bezug zur Menopause und Histologie der Polypen die Koinzidenz von Endometriumkarzinom und endometrieller Polypen untersucht werden. Zweitens stellt sich die Frage primär maligner endometrieller Polypen.

4.3.1. Häufigkeit, Literaturvergleich

In der Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, daß endometrielle Polypen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom besonders häufig seien (HERTIG, SOMMERS 1949; GRAY, ROBERTSON und CHRISTOPHERSON 1974). Die Inzidenz ist schwer zu bestimmen, da die Polypen bei der Curettage meist zerstückelt werden und deshalb histologisch gelegentlich nicht erkannt werden können. Zudem treten nicht regelmäßig Symptome auf (JONES und JONES 1981). OBERSTREET (1962) fand unter 4.197 Patientinnen, die wegen gynäkologischer Erkrankungen operativ behandelt wurden, in 400 Fällen (= 9,53 %) endometrielle Polypen. In 60 autoptisch entfernten Uteri fand MCBRIDE (1954) in 15 % endometrielle Polypen. SPEERT (1949) diagnostizierte sie in 17 % von 60 Patientinnen, die anläßlich einer vaginalen Plastik hysterektomiert worden waren und anscheinend "normale" Uteri besaßen. Untersuchungen mit Vergleich der Inzidenz von Polypen bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom und einem Normalkollektiv liegen nicht vor. Die einzige in der Literatur beschriebene Art des Vergleichs ist das Verhältnis von Zervixkarzinom zu Korpuskarzinom bei endometriellen Polypen, das mit Werten von 2,5 : 1 bis 1 : 4 (OVERSTREET 1962) angegeben wird.

Die Inzidenz von endometriellen Polypen, die zusammen mit einem Endometriumkarzinom auftreten, wird zwischen 6,9 % (HUBER 1951) und 19 % (RANNEY 1979) angegeben. Die in der Literatur beschriebenen Angaben sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Die Angaben liegen ungefähr in den Bereichen der Inzidenz der Polypen überhaupt, wie sie in den oben erwähnten spärlichen Untersuchungen bereits aufgeführt wurden.

Tab. 13: Häufigkeit von endometriellen Polypen als Begleithistologie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Autor	Anzahl der Patientinnen mit	
	Karzinome	Karzinome und Polypen
STACY (1929)	333	25 (7,5 %)
HERTIG, SOMMERS (1949)	389	46 (12 %)
HUBER (1951)	347	24 (6,9 %)
GRAY et al. (1974)	371	65 (17,5 %)
RANNEY (1979)	84	16 (19 %)
PFLAUM (1983)	204	62 (30 %)

Unsere Werte mit Polypen in 30 % der Karzinompatientinnen unterscheiden sich deutlich von den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. Unterschiedliche Diagnosekriterien und Einordnung der Befunde, besonders was die Differentialdiagnose Hyperplasie - Polypen, aber auch das Erkennen von Polypen als solche betrifft, dürften dafür verantwortlich sein.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Feststellung, das Endometriumkarzinom sei häufig zusammen mit endometriellen Polypen anzutreffen. ARMENIA (1967) errechnete aus einer prospektiven Studie über Patientinnen mit endometriellen Polypen für diese ein neunfach erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken im Vergleich zu einem Normalkollektiv.

4.3.2. Histologie der Polypen

Über die Histologie von endometriellen Polypen bei Endometriumkarzinom finden sich in der Literatur nur verstreute Angaben. Unter zehn Fällen mit Polypen als Begleitpathologie beim Endometriumkarzinom fanden HERTIG und SOMMERS (1949) dreimal verdächtige epitheliale Aktivitäten, die nicht näher beschrieben wurden. Die histologischen Beschreibungen unserer Fälle sind in Tab. 7 zusammengefaßt. In drei von 62 Fällen (5 %) waren im Polypen proliferative Aktivitäten beschrieben, in fünf Präparaten (8 %) wurden "dichtstehende Drüsen" beschrieben, aber die Polypen wurden nicht als "adenomotöse Polypen" bezeichnet. Bei sieben (11 % von 62) handelte es sich um adenomatöse Polypen.

Auffallend ist wiederum - ähnlich wie bei der Hyperplasie im Randendometrium -, daß in keinem Fall eine glandulärzystische Hyperplasie in einem Polypen diagnostiziert wurde.

Adenomatöse Polypen werden in ihrer Prognose bezüglich der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms als besonders ernst angesehen. Diese Polypen kann man als fokale Hyperplasie betrachten mit der gleichen Bedeutung wie die diffuse adenomatöse Hyperplasie (JONES und JONES 1981). Ein Vergleich unserer Befunde im Randendometrium mit den histologischen Befunden in Polypen als Begleithistologie scheint dies zu bestätigen: Adenomatöse Hyperplasie wurde im Randendometrium in 8 % von 75 Fällen und in Polypen in 11 % von 62 Fällen diagnostiziert. Es fand sich somit kein wesentlicher Unterschied.

Eine weitere Beobachtung in dem in Tab. 7 aufgeführten Material ist auffallend, wenn man die verschiedenen Polypen aufteilt in rein benigne Polypen mit Karzinom im Endometrium (A), Polypen mit Karzinom in denselben und im Endometrium (B) und Polypen mit darin enthaltenem Karzinom bei tumorfreiem restlichen Gewebe (C). Unauffällige Polypen verschie-

dener Art sind am häufigsten in der Gruppe A anzutreffen, während adenomatöse Polypen nur in den Gruppen B und C anzutreffen sind. Das bedeutet, daß in adenomatösen Polypen immer maligne Veränderungen vorlagen. Das ist zwar kein Beweis, aber doch ein Hinweis darauf, daß das Karzinom in einem solchen adenomatösen Polypen entstanden sein könnte.

4.3.3. Endometrielle Polypen beim Endometriumkarzinom und Bezug zur Menopause

Je nach Lebensphase, in der die Polypen auftreten, wird in der Literatur das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, verschieden bewertet. So werden besonders die in der Postmenopause diagnostizierten Polypen als verdächtig angesehen (JONES und JONES 1981).

In unserem Krankengut mit endometriellen Karzinompatientinnen würde man daher abwarten, daß sich Patientinnen mit Polypen öfter in der Menopause befinden. Dies trifft jedoch nicht zu.

ARMENIA (1967) schloß aus seiner Untersuchung von 520 Patientinnen mit histologisch diagnostizierten endometriellen Polypen, daß das Karzinom-Risiko für diese Patientinnen ab einem Alter von 45 Jahren bei Erstdiagnose der Polypen ansteigt. PETERSON und NOVAK (1956) unterteilten die von ihnen untersuchten 1.100 Patientinnen mit endometriellen Polypen nach der Lebensphase in drei Gruppen: vor der Menopause, im Klimakterium und in der Menopause. Sie fanden gleichzeitig mit den Polypen ein Endometriumkarzinom in vier von 663 Fällen vor der Menopause (0,6 %), in acht von 198 Fällen (4 %) im Klimakterium und in 23 von 239 Föllen (9,6 %) in der Menopause. Die Untersuchung zeigt, daß auch schon die Polypen im Klimakterium gehäuft mit einem Karzinom auftreten. Da die Patientinnen in unserem Krankengut sich fast alle im Klimakterium oder in der

Menopause befinden, erklärt sich daraus auch, daß kein Unterschied in der Lebensphase zwischen Patientinnen mit und ohne Polypen gefunden werden konnte.

Die Beobachtung, daß Polypen im Klimakterium und besonders Polypen in der Menopause gehäuft zusammen mit einem Endometrieumkarzinom gefunden werden, kann verschieden erklärt werden. Zum einen steigt die Inzidenz des Endometriumkarzinoms bis mindestens zur Menopause stark an (MACK und CASAGRANDE 1981). Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit liegt zehn bis fünfzehn Jahre über dem Durchschnittsalter der Menopause (MAHBOUBI, EYLER und WYNDER 1982). Somit könnte die steigende Inzidenz des Endometriumkarzinoms bei Polypen im Klimakterium und in der Menopause rein zufällig bedingt sein. Eine andere Erklärung ergibt sich aus der oben erwähnten Studie von PETERSON und NOVAK (1956). Sie fanden nämlich in der Hälfte ihrer Fälle mit endometriellen Polypen in der Menopause aktive hyperplastische Veränderungen. Die ernstere Prognose der menopausal aufgetretenen Polypen kann ihren Grund also auch in den hyperplastischen Veränderungen derselben haben.

4.3.4. Maligne Entartung endometrieller Polypen

In der Literatur wird angenommen, daß endometrielle Polypen selbst sehr selten maligne entarten (WOLFE und MACKLES 1962), obwohl sie gehäuft zusammen mit einem Endometriumkarzinom gefunden werden.

Die Inzidenz der Malignität von endometriellen Polypen wird mit weniger als 1 % angegeben. TAYLOR (1932) fand unter 25 Fällen mit endometriellen Polypen keinen einzigen mit malignen Veränderungen darin. Auch OVERSTREET (1962) beschrieb bei keiner der 400 Patientinnen mit Korpuspolypen in seiner Studie irgendwelche karzinomatöse Veränderungen. HUBER (1951)

und SCHRÖDER (1954) fanden unter 325 bzw. 125 Fällen mit Korpuspolypen jeweils nur einmal eine maligne Umwandlung, entsprechend 0,3 % bzw. 0,8 %. Über die Kriterien für diese Beurteilung liegen keine Angaben vor. WOLFE und MACKLES (1962) fanden in ihrem Krankengut in vier Fällen eine maligne Entartung von Korpuspolypen mit einer Inzidenz von weniger als 1 %. Nur in zwei dieser Fälle handelte es sich um ein Adenokarzinom. Die Diagnosekriterien dieser Autoren waren klar definiert:

1. Ein benignes Segment des endometriellen Polypen muß erhalten sein.
2. Beschränkung des Karzinoms auf den Polypen.
3. Ausschluß von Karzinom im angrenzenden Endometrium.

PETERSON und NOVAK (1956) setzen für diese Diagnose zwei Dinge voraus: karzinomfreie Basis der Polypen sowie Endometrium ohne Hinweis für Adenokarzinom. Sie beschrieben unter 1.100 Fällen mit Polypen nur viermal eine primär in einem Polypen entstandene maligne Veränderung (entsprechend 0,36 %).

Wenden wir die Diagnosekriterien für die maligne Entartung eines endometriellen Polypen auf unsere 62 Patientinnen an, so finden wir nur sechs Patientinnen, in denen das Karzinom auf den Polypen beschränkt sein könnte.

Die histologischen Befunde der sechs Patientinnen, bei denen das Karzinom nur in Polypen beschrieben war, sind in Kap. 3.1.2.3. dargestellt. Die entsprechenden Präparate von fünf dieser sechs Patientinnen wurden noch einmal durchgesehen. Bei der vierten Patientin war das Präparat der ersten Abrasio nicht zugänglich. Es wurde versucht, die Kriterien von WOLFE und MACKLES (1961) auf die Präparate 1. bis 3. und 5. bis 6. Patientin anzuwenden. Das dritte Kriterium wurde etwas abgeändert, da in vier Fällen die Diagnose des Karzinoms in Polypen nur aus dem Abradat gestellt worden war. In den Abrasionspräparaten waren die Polypen jedoch zerstückelt,

und über das direkt an den Polypen angrenzende Endometrium waren keine Aussagen möglich. Es konnte also nur das Vornandensein von Karzinom im restlichen Endometrium beurteilt werden. Das zusätzliche Kriterium von NOVAK und YUI (1936) des tumorfreien Stiels konnte aus demselben Grund nicht angewandt werden.

Die Nachbefundung der fünf Präparate ergab folgendes:

Patientin 1:

Im Op-Präparat war deutlich das am Stiel des Polypen wachsende Karzinom zu sehen. Da der histologische Schnitt jedoch direkt neben dem Stiel endet, ist es nicht möglich, eine Aussage über das angrenzende Endometrium zu machen. Anscheinend reicht das Karzinom ziemlich tief am Stiel hinunter bis ins Endometrium. Die Kriterien zwei und drei sind damit nicht erfüllt.

Patientin 2:

Im Abrasionspräparat sind die drei Kriterien erfüllt. Bei dem Karzinom handelt es sich allerdings nur um eine umschriebene diskrete maligne Veränderung.

Patientin 3:

Auch hier treffen die Kriterien für das Abradat zu. Es handelt sich ebenfalls um zirkumskripte karzinomatöse Veränderungen.

Patientin 5:

In dieser Abrasio ist im Polypen neben dem Karzinom ein benigner Anteil enthalten. Endometrium ist nicht vorhanden. Außer dem Polypen finden sich Karzinomfetzen, von denen man nicht sagen kann, ob sie aus dem Polypen oder vom Endometrium

stammen. Das zweite Kriterium ist somit nicht erfüllt.

Patientin 6:

In diesem Präparat treffen die drei Kriterien zu.

Von den fünf untersuchten Präparaten erfüllen drei die Kriterien nach WOLFE und MACKLES (1961) für die Diagnose eines maligne entarteten Polypen. Der Anteil der sicher diagnostizierten maligne entarteten Polypen ist in unserem Krankengut von 204 Patientinnen 1,5 % und liegt damit etwas über den in der Literatur angegebenen Zahlen.

Verschiedene Gründe sind dafür verantwortlich, daß die Diagnose einer primär in einem Polypen entstandenen malignen Veränderung so selten gestellt wird. Zum einen ist diese Diagnose schwierig. Wendet man nämlich die in Kap. 3.1.2.1. beschriebenen Kriterien an, so setzt dies eine sorgfältige Aufarbeitung des histologisch zu untersuchenden Materials, d.h. der Polypen und des angrenzenden Endometriums voraus (PETERSON und NOVAK 1956). Die sichere Diagnose eines maligne entarteten endometriellen Polypen ist somit schon aufgrund des Materials oft kaum möglich.

Eine andere Schwierigkeit liegt darin, daß die Diagnose "primäre maligne Veränderung in einem Polypen" nur in einem sehr frühen Stadium gestellt werden kann, nämlich bevor das Karzinom auf das angrenzende Endometrium übergegriffen hat. Findet man Karzinom im Polypen und im Endometrium, kann es genau so primär im Endometrium entstanden sein und sekundär in den Polypen eingewachsen sein.

Berücksichtigt man dies, so liegt die Anzahl der maligne entarteten Polypen sicher über der in der Literatur beschriebenen. Ein Hinweis daraufhin ist auch die Untersuchung von

HERTIG, SOMMERS und BENGLOFF (1949), die ergab, daß 14 von 64 (22 %) Carcinomata in situ in endometriellen Polypen lokalisiert waren.

4.4. Endometrielle Polypen in der Anamnese

Da sich aus den hier zu besprechenden Ergebnissen keine wesentlichen neuen Aspekte ergeben, werden diese nur kurz abgehandelt. In der Anamnese waren in unserem Krankengut bei vier Patientinnen aus fünf Abradaten endometrielle Polypen bekannt. Die Diagnose wurde somit seltener als die Diagnose einer Hyperplasie gestellt. Die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der Polypen und des Karzinoms betrugen zweimal fünf Jahre, einmal sechs Jahre und einmal vier Jahre, im Durchschnitt fünf Jahre.

HERTIG und SOMMERS (1949) beschrieben bei zehn von 32 Karzinompatientinnen mit bekannter Histologie früherer Abrasiones endometrielle Polypen. Sie waren sechs bis 13 Jahre vor dem Karzinom diagnostiziert worden. Aus den Ergebnissen der genaueren Analyse schlossen die Autoren, daß Polypen - mit Ausnahme der postmenopausal diagnostizierten Polypen - seltener einem Karzinom vorausgehen als Hyperplasien des Endometriums. Dies unterstreicht auch wieder die zweifelhafte Prognose der im Klimakterium und in der Postmenopause diagnostizierten Polypen. Von den vier Patientinnen mit anamestisch bekannten endometriellen Polypen in unserem Krankengut befanden sich drei in der Menopause und eine vor der Menopause. Diese Zahlen lassen zwar keine Schlüsse zu, aber sie scheinen die bereits diskutierte Annahme zu unterstreichen, daß endometreille Polypen in der Postmenopause prognostisch bedenklicher sind als Polypen in der reproduktiven Phase.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden nach Überblick über das Schrifttum die verschiedenen Hyperplasieformen des Endometriums, einschließlich der endometriellen Polypen, beschrieben. Der endogene Hyperöstrogenismus wird als eine Erklärung des Zusammenhangs zwischen Hyperplasie und Endometriumkarzinom erläutert.

Anamestische Angaben und histologische Begleitbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden bei 204 Patientinnen mit Endometriumkarzinom aus dem Krankengut der UFK Tübingen der Jahre 1970 bis 1972 ausgewertet. Bei der histologischen Untersuchung dieser Karzinome fand sich am häufigsten eine Atrophie. Die glandulärzystische Hyperplasie und die adenomatöse Hyperplasie, deren Koinzidenz mit dem Endometriumkarzinom in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben wird, waren in unserem Untersuchungsgut selten.

Die Ergebnisse wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten wie Zusammensetzung des Krankenguts, Untersuchungsmaterial und Diagnosekriterien verglichen und diskutiert.

Die histologischen Ergebnisse des Curettagematerials in der Vorgeschichte bei den Patientinnen, die später ein Korpuskarzinom bekamen, zeigten, daß das maligne Potential der zystisch-glandulären Hyperplasie geringer ist als das der adenomatösen Hyperplasie.

Als eine spezielle Gruppe hyperplastischer Veränderungen wurden die endometriellen Polypen angesehen nach Häufigkeit als Begleithistologie, sowie ihr Bezug zur Menopause und die Möglichkeit potientieller Malignität erörtert.

6. Literaturverzeichnis

1. ABAD, L. und E. BARBERA : Die beginnenden Formen des Korpuskarzinoms. Schw. Zeitschr. Gynäk. Geburtshilfe 2, (1971), 363

2. ABELL, M.R.: Adenocarcinoma (gland-cell carcinoma) in situ of the endometrium. Path. Res. Pract. 174, (1982), 221

3. ARMENIA, C.S.: Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. Obstet. Gynecol. 30, (1967), 524

4. BACHMANN, F.F.: Das Adenokarzinom des Endometriums bei Frauen unter 40 Jahren. Zentralbl. Gynäkol. 95, (1973), 1729

5. BACHMANN, F.F.: persönliche Mitteilung, 1983

6. BAMFORTH, J.: Carcinoma of the body of the uterus and its relation ships to endometrial hyperplasia. A histological study. J. Obstet. Gynæcol. Br. Emp. 63, (1956), 415

7. BEUTLER, H.K., M.B. DOCKERTY and L.M. RANDALL: Precancerous lesions of the endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 86, (1963), 433

8. BUEHL, J.A., F. VELLIOS, J.E. CARTER and C.P. HUBER: Carcinoma-in-situ of the endometrium. Am. J. Clin. Pathol. 42, (1964), 594

9. CAMPBELL, P.E. and R.A. BARTER: The significance of atypical hyperplasia. J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 68, (1969), 668

10. Cancer Statistics, CA-A Cancer Journal for Clinicians 26, (1976), 2 and 27, (1977), 26 zitiert nach KOSS (1979)

11. Cancer Statistics, OA-A Cancer Journal for Clinicians 29, (1979), 6 zitiert nach CREASMAN and WEED (1981)

12. CORSCADEN, J.A. J.W. FERTIG and S.B. GUSBERG: Carcinoma subsequent to radiotherapeutic menopause. Am. J. Obstet. Gynecol. 51, (1946), 1

13. CORSCADEN, J.A. and S.B. GUSBERG: The background of cancer of the corpus. Am. J. Obstet. Gynecol. 53 (1947), 419 zitiert nach FOSTER and MONTGOMERY (1965)

14. CHRISTOPHERSON, W.M. and L.A. GRAY: Premalignant lesions of the endometrium: "Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ". In: Gynecologic oncology, Vol. 2, ed. M. COPPLESON. Churchill, Livingstone, Edinburgh 1981

15. COVE, H.: Surgical pathology of the endometrium. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1981

16. CREASMAN, W.T. and J.C. WEED, Jr.: Carcinoma of the endometrium (FIGO stages I & II): Clinical features and management. In: Gynecologic oncology, Vol. 2, ed. M. COPPLESON, Churchill, Livingstone, Edinburg 1981

17. CULLEN, T.S.: Cancer of the uterus. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1900

18. DALLENBACH-HELLWEG, G: Das Karzinom des Endometriums und seine Vorstufen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 48. Tagung (1964), 81

19. DALLENBACH-HELLWEG, G: Rezidivierende Hyperplasie, adenomatöse Hyperplasie und invasives Karzinom, Ausbreitung und Mestastasierung, "grading" des Endometriumkarzinoms (pathologische Anatomie). Rundtischgespräch "Endometriumkarzinom", Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2, (1971), 330

20. DALLENBACH-HELLWEG, G.: Histopathology of the endometrium. 3rd revised and updated edition, Springer, Berlin, 1981

21. FLUHMAN and STEPHENSON: zitiert nach TELINDE 1936

22. FOSTER, L.N. and R. MONTGOMERY: Endometrial carcinoma: A review of prior biopsies. Am. J. Clin. Pathol. 43,(1965), 26

23. FOX, H. and C.H. BUCKLEY: Pathology for gynaecologists. Edward Arnold, London 1982 a

24. FOX, H. and C.H. BUCKLEY: The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial neoplasia. Histopathology 6, (1982) b, 493

25. FRICK, H.C. II: Management of noninvasive cancer of the endometrium. Surg. Clin. North am. 59, (1978), 61

26. GEBHARD, C.: Pathologische Anatomie der weiblichen Sexualorgane. Hitzel, Leipzig 1899. - zitiert nach TAYLOR 1932

27. GÖGL, H. und F.J. LANG: Geschlechtsorgane. in: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II/1, 11. und 12. Aufl., hrsg. von M.Staemmler. Walter de Gruyter & Co, Berlin 1957

28. GOETSCHEL, E.: Untersuchungen über die Beziehungen der glandulär-zystischen Hyperplasie zum Korpuskarzinom des Uterus. Gynaecologia 160, (1965), 94

29. GOMPEL, C. and S.G. SILVERBERG: Pathology in gynecology and obstetrics. 2nd edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1977

30. GORDON, G.G., J. OLIVO, F. RAFII and A.L. SOUTHREN: Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, (1975), 1018

31. GORE, H. and A.T. HERTIG: Premalignant lesions of the endometrium. Clin. Obstet. Gynecol. 5 (1962) 1148

32. GORE, H. and A.T. HERTIG: Carcinoma in situ of the endometrium. Am. J. Obstet. Gynecol. 94, (1966), 134

33. GRAY, L.A. and M.L. BARNES: Histogenesis of endometrial carcinoma. Ann. Surg. 159, (1964) 976 zitiert nach GORE and HERTIG (1966)

34. GRAY, L.A., R. ROBERTSON and W.M.CHRISTOPHERSON: Atypical endometrial changes associated with carcinoma. Gynecol. Oncol. 2, (1974), 93

35. GREENBLATT, R.B. and L.D. STODDART: The estrogen - cancer controversy. J. Am. Geriatr. Soc. 26, (1978), 1

36. GREENE, R.R., J.W. RODDICK, Jr. and M. MILLIGAN: Estrogens, endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, (1958),586 zitiert nach UICC Tech. Rep. Ser. 42, (1978), 63

37. GUSBERG, S.B.: Precursors of corpus carcinoma, estrogens and adenomatous hyperplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 54 (1947), 905

38. GUSBERG, S.B.: A strategy for the control of endometrial cancer. Proc. R. Soc. Med. 68, (1975), 163 zitiert nach GUSBERG 1976

39. GUSBERG, S.B.: The individual at high risk for endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 126 (1976), 535

40. GUSBERG, S.B., S.Y. CHEN and C.J. COHEN: Endometrial cancer: Factors influencing the choice of treatment. Gynecol. oncol. 2, (1974), 308

41. GUSBERG, S.B. and A.L. KAPLAN: Precursors of corpus cancer. IV Adenomatous hyperplasia as stage O carcinoma of the endometrium. J. Obstet. Gynecol. 87, (1963), 662

42. HELD, E., V. ENGELER, M.L.ENGELER-ARAMBARRI und O. SCHORNO: Carcinoma corporis uteri. Fortschritte der Geburtshilfe und Gynäkologie, Vol. 49, hersg. von A. REIST. S.Karger, Basel 1973.

43. HENDRICKSON, M.R. and M.L. KEMPSON: Surgical pathology of the uterine corpus. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1980

44. HERTIG, A.T. and C.S. SOMMERS: Genesis of endometrial carcinoma. I Study of prior biopsies. Cancer 2, (1949), 946

45. HERTIG, A.T., S.C. SOMMERS and H. BENGLOFF: Genesis of endometrial carcinoma. III Carcinoma in situ. Cancer 2, (1949), 964

46. HUBER, H. Zur Klinik der Schleimhautpolypen des Uterus. Geburtshilfe Frauenheilkd. 11, (1951), 675

47. HUSSY, P. and J. WALLART: Interstitielle Drüse und Röntgenkastration. Zeitschr. Geburtsh. Gynäk. 77, (1915), 177 zitiert nach DALLENBACH-HELLWEG 1981

48. JONES, H.W. and G.S. JONES: Novak's textbook of gynecology. 10th edition, Williams & Willkins, Baltimore, London 1981

49. KAISER, R. und E. SCHNEIDER: Funktionszustände und mitotische Aktivität des Endometriums bei Frauen mit und ohne Endometriumcarcinom. Arch. Gynäk. 205, (1968), 151

50. KAUFMANN, C. und H.A. MÜLLER: Diskussion. Bemerkung zu der Arbeit von A. BUTENANDT: "Zur physiologischen Bedeutung des Follikelhormons und der östrogenen Wirkstoffe für die Genese des Brustdrüsenkrebses und die Therapie des Prostata-Karzinoms". Dtsch. Med. Wochenschr. 75, (1950), 1409

51. KEPP, R. und H.J. STAEMMLER: Lehrbuch der Gynäkologie. 14. Aufl., neubearb. von R. KAISER und A. PFLEIDERER, Thieme, Stuttgart 1982

52. KISTNER, R.W.: Treatment of hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. Clin. Obstet. Gynecol. 25, (1982), 63

53. KOSS, L.G.: Diagnosis of early endometrial cancer and precancerous states. Ann. Clin. Lab. Sci. 9, (1979), 189

54. KOTTMEIER, H.L.: Carcinoma of the corpus uteri: Diagnosis and therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 78, (1959), 1127

55. KRUSCHWITZ, S: Glandulär-zystische Hyperplasie und Korpuskarzinom. Zentralbl. Gynäkol. 89/2, (1967), 1199

56: KUCERA, F.: Zur Histogenese des Korpuskarzinoms. Zentralbl. Gynäkol. 79, (1957), 347

57. KURMAN, R.J. and H.J. NORRIS: Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from welldifferentiated carcinoma. Cancer 49/2, (1982), 2547

58. LIMBURG, H.: Endometrium-befunde bei Korpuskarzinom. Zentralbl. Gynäkol. 75, (1953), 1641

59. LONCOPE, C.: Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 111, (1971), 778

60. MC BRIDE, J.M.: The normal postmenopausal endometrium.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. 61, (1954), 691

61. MC BRIDE, J.M.: Premenopausal cystic hyperplasia and endometrial hyperplasia.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp. 66, (1959), 288

62. MAC DONALD, P.C., C.D. EDMAN, D.L. HEMSELL, J.C. PORTER and P.K. SIITERI: Effects of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer.
Am. J. Obstet. Gynecol. 130, (1978), 448

63. MAC DONALD, P.C., J.M. GRODIN and P.K. SIITERI: Dynamics of androgen and estrogen excretion.
In: Control of gon dal steroid secretion, eds. D.T. BAIRD and J.A. STRONG. University Press, Edinburgh 1971
zitiert nach SCHINDLER 1973

64. Mack, T. and J.T. CASAGRANDE: Epidemiology of gynecologic cancer: II Endometrium, ovary, vagina, vulva.
In: Gynecologic oncology, vol. 1, ed. M. COPPLESON. Churchill, Livingstone, Edinburgh 1981

65. MAHBOUBI, E.
N. EYLER and
E.L. WYNDER:
Epidemiology of cancer of the endometrium.
Clin. Obstet. Gynecol. 25, (1982), 5

66. MASUBUCHI, K.:
Increasing incidence of endometrial carcinoma in Japan.
Gynecol. oncol. 3, (1975), 335
zitiert nach JONES, H.W. and G.S. JONES (1981)

67. MAUNU AF HEURLIN:
Arch. f. Gynäk. 94, (1911), 402
zitiert nach TAYLOR (1932)

68. MEYER, R.:
Über seltenere gutartige und zweifelhafte Epithelveränderungen der Uterusschleimhaut im Vergleich mit den ihnen ähnlichen Karzinomformen. 1. Endometritis, 2. Schleimhauthyperplasie, 3. Plattenepithelknötchen, 4. Polypen, 5. Papillome.
Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkol. 85, (1923), 441

69. MÜHLNICKEL, D. und
M. LINK:
Die atypische Hyperplasie des Endometriums - Ihre prognostische Tendenz und Therapie.
Zentralbl. Gynäkol. 102, (1980),138

70. MÜLLER, J.H.:
Les hyperplasies adénomateuses atypiques de l'endomètre.
Méd. Hyg. 20, (1962), 214
zitiert nach GOETSCHEL (1965)

71. MÜLLER, J.H. und M. Keller: Atypische Proliferationserscheinungen des Endometriums und ihre Beziehungen zum manifesten und latenten (Stad. O) Corpuscarcinom. Gynaecologia 144, (1957), 31

72. Nat. Cancer Inst. Monogr. 41 (1975). Third national cancer survey: Incidence data. DHEW Publication Nr. (NIH) 75
zitiert nach MACK and CASAGRANDE (1981)

73. NOVAK, E. and K.H. MARTZLOFF: Hyperplasia of the endometrium - a clinical and pathological study. Am. J. Obstet. Gynecol. 8, (1924), 385

74. NOVAK, E. and F. RUTLEDGE: Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 55, (1948), 46

75. NOVAK, E. and E. YUI: Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 32, (1936), 674

76. OBER, W.B.: Adenocarcinoma of the endometrium: A pathologist's view.
In: Symposion of endometrial cancer, eds.
M.G. BRUSH, R.W. TAYLOR, D.C. WILLIAMS. William Heinemann Medical Bocks Ltd, London 1971

77. OBERSTREET, E.W.: Clinical aspects of endometrial polyps.
Surg. Clin. North Am. 42, (1962), 1013

78. PETERSON, W.F. and E.R. NOVAK: Endometrial Polyps.
Obstet. Gynecol. 8, (1956), 40

79. PSCHYREMBEL, W.: Klinisches Wörterbuch.
251. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin 1972

80. RANNEY, B.: A study of endometrial carcinoma and potential precursor lesions. Part I.
SD J. Med. 32/12, (1979), 5

81. RITZMANNS, H. und H.G. HILLEMANNS: Die Hyperplasieformen des Endometriums und ihre Beziehungen zum Endometriumkarzinom.
Arch. Gynäk. 223, (1977), 345

82. SCHINDLER, A.E.: Betrachtungen zur Ätiologie des Korpuskarzinoms.
In: Neue Aspekte in Diagnose und Therapie des Genitalkarzinoms der Frau, hrsg. von P.A. KÖNIG und A. PFLEIDERER jr., Enke, Stuttgart 1973

83. SCHINDLER, A.E.: F. GLÄSER: Untersuchungen zur Korpuskarzinomgenese.
Geburtsh. Frauenheilkd. 34, (1974), 186

84. SCHINDLER, A. EBERT and E. FRIEDRICH: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, (1972), 672

85. SCHOLLENBERGER-BÜHLER, L.: Di glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasie - Vorstadien des Korpuskarzinoms? Inaug. Diss., Freiburg 1982

86. SCHRÖDER: Granulosazelltumor des Ovars mit glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometriums und beginnenden Karzinom auf diesem Boden. Zentralbl. Gynäkol. 46, (1922), 195

87. SCHRÖDER, R.: Endometrial hyperplasia in relation to genital function. Am. J. Obstet. Gynecol. 68, (1954), 294

88. SCULLY, R.E.: Definition of endometrial carcinoma precursors. Clin. Obstet. Gynecol. 25, (1982), 39

89. SHERMAN, A.I.: Precursors of endometrial cancer. Isr. J. Med. Sci. 14, (1978), 370

90. SHERMAN, A.I. and S. BROWN: The precursors of endometrial carcinoma. Am. J. Obstet. Gynecol. 135, (1979), 947

91. SIITERI, P.K.: Discussion
In: Endocrinologic and morphologic correlations of the ovary, eds. W. INGIULLA and R.B. GREENBLATT. Thomas, Springfield 1969
zitiert nach SCHINDLER (1973)

92. SILVERBERG, S.G. and L.S. DE GIORGI: Histopathologic analysis of preoperative radiation therapy in endometrial carcinoma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 119, (1974), 698

93. SPEERT, H.: The endometrium in old age.
Surg. Gynecol. Obstet. 89, (1949), 551

94. SPEERT, H.: The premalignant phase of endometrial carcinoma.
Cancer, 5, (1952), 927

95. SOMMERS, S.C.: Endometrial cancer antecedents.
In: Carcinoma of the endometrium: etiology, diagnosis and treatment, eds. H.R.K. BARBER and S.C. SOMMERS. Masson Publishing, USA Inc., New York, 1981

96. SOUTHREN, A.L., J. OLIVO, G.G. GORDON, J. VITTEK, J. BRENER, and F. RAFII: The conversion of androgens to estrogens in hyperthyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, (1974), 207

97. STACY, L.J. Surg. Gynecol. Obstet. 49, (1929), 43

98. STOCK, R.J. and A. KANBOUR: Prehysterectomy curettage. Obstet. Gynecol. 45, (1975), 537

99. TAYLOR, H.C., jr.: Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus. Am. J. Obstet. Gynecol. 23 (1932), 309

100. TELINDE, R.W.: Discussion. zu NOVAK and YUI (1936). Am. J. Obstet. Gynecol. 32, (1936), 695

101. THOM, M.H. and J.W. STUDD: Oestrogens and endometrial hyperplasia. Br. J. Hosp. Med. 23, (1980), 506

102. UICC Tech. Rep. Ser. The histogenesis and cytodynamics of endometrial hyperplasia and neoplasia. In: Hormonal biology of endometrial cancer, ed. G.S. RICHARDSON. UICC Tech. Rep. Ser. 42 (1978), 49

103. VELLIOS, F.: Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ. Gynecol. Oncol. 2, (1974), 152

104. WELCH, W.R. and R.E. SCULLY: Precancerous lesions of the endometrium. Hum. Pathol. 8, (1977), 503

105. WENTZ, W.B.: Progestin therapy in endometrial hyperplasia. Gynecol. Oncol. 2 (1974), 362

106. WITTSTOCK, G.: Zur adenomatösen Hyperplasie des Korpusendometriums. Ergebn. Exp. Med. 31, (1979), 111

107. WOLFE, S.A. and A. MACKLES: Malignant lesions arising from benign endometrial polyps. Obstet. Gynecol. 20, (1962), 542

108. WOOD, G.P. and R.G. BORONOW: Endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovary syndrome. J. Obstet. Gynecol. 124 (1976, 140

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Privat-Dozent Dr. med. F. F. Bachmann besten Dank für seine bereitwillige Hilfe und Beratung bis zur Fertigstellung dieser Arbeit aussprechen.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. med. W. Ogrzewalla für seine Beratung bei der Bearbeitung des Themas.

Lebenslauf

Am 9. Juli 1957 wurde ich, Esther Angelika Pflaum, als Tochter des Pfarrers Lienhard Pflaum und seiner Ehefrau Renate, geb. Repphun, in Konstanz geboren.

Im Frühjahr 1963 wechselten wir den Wohnsitz nach Bad Liebenzell. Dort wuchs ich zusammen mit drei Geschwistern auf.

Nach dem Besuch der Grundschule in Bad Liebenzell vom Frühjahr 1964 bis zum Herbst 1967 und nach einer neunjährigen Ausbildung am Hermann-Hesse-Gymnasium in Calw legte ich im Sommer 1976 die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1976/77 begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Hier bestand ich 1978 das Physikum, im Herbst 1979 den ersten Abschnitt und im Frühjahr 1982 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Nach dem Praktischen Jahr an der Universitätsfrauenklinik Tübingen und an den Städtischen Krankenanstalten in Eßlingen/N. bestand ich am 21. April 1983 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Im Frühjahr 1982 begann ich in der Universitätsfrauenklinik in Tübingen meine Dissertation, die ich im November1983 abschließen konnte.

Zum 1. Oktober 1983 wurde ich bei der Liebenzeller Mission angestellt und stehe jetzt in der Vorbereitung für den missionsärztlichen Dienst in Liberia / Westafrika. Die Ausreise dorthin ist für Januar 1984 vorgesehen.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45